GREGG M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII

EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. II - Fasc. 7 15. VII. 1946 Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

M. FONTAINE: Vues actuelles sur les migrations des Poissons 233
K. MIESCHER: Recherches récentes en Suisse dans le domaine des hormones 237
RICHARD B. GOLDSCHMIDT: Position Effect and the Theory of the Corpuscular Gene . . . 250

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen
Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

G. HAMOIR: L'adsorption des métalloferments à la surface des précipités minéraux 257
M. DUBUISSON: Différenciation électrophorétique de myosines dans les muscles au repos et fatigués, de Mammifères et de Mollusques 258
R. MEIER und F. ZBINDEN: Neues Verfahren zur experimentellen Erzeugung permanenten und reversiblen Hochdruckes durch standardisierte Kompression der Niere 259
C. HEYMANS: Influence des anticholinestérases sur les réflexes d'origine sino-carotidienne 260
R. MATTHEY: Démonstration du caractère géographique de la parthénogénèse de *Saga pedo* PALLAS et de sa polyploïdie, par comparaison avec les espèces bisexuées *S. ephippigera* FISCH. et *S. gracilipes* UVAR 260

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen - Recensioni - Reviews

General and Inorganic Chemistry. By J. R. Partington (Macmillan, London 1946) (Ref. H. Schenkel) 261
Die mathematische Denkweise. Von Andreas Speiser (Verlag Birkhäuser, Basel 1946) (Ref. E. Schubarth) 262

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum — Le problème des quatre langues en Suisse 262/264

Q1
A1E9

Neuerscheinung

PFLANZLICHE INFEKTIONSLEHRE

Von Ernst Gäumann

o. Professor für spezielle Botanik an der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich

Dieses Lehrbuch ist aus Vorlesungen entstanden, die der Verfasser seit zwanzig Jahren an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich hält. Es möchte in die pflanzliche Infektionslehre einführen, also in einige biologische Probleme, die dem Kranksein zugrunde liegen, nicht aber in die spezielle Pflanzenpathologie, in die Kenntnis der einzelnen Krankheiten selbst; es ergänzt somit den pflanzenpathologischen Unterricht nach der theoretischen Seite hin.

Der Verfasser sucht die allgemeinen parasitologischen und epidemiologischen Gesichtspunkte an Hand ausgewählter Beispiele darzustellen und die Fachausdrücke, die zum Teil schon in den täglichen Sprachgebrauch übergegangen sind, zu umschreiben. Manche von ihnen entstammen der Humanmedizin, haben jedoch beim Übergang in die Botanik eine Wandlung erfahren; soweit notwendig werden deshalb die Abweichungen des pflanzenpathologischen Denkens vom medizinischen kurz angedeutet.

Inhalt:

1. Kapitel: Die Infektion.
2. Kapitel: Die Infektketten.
3. Kapitel: Die parasitische Eignung der Erreger.
4. Kapitel: Die Krankheitsbereitschaft der Wirte.
5. Kapitel: Die Erkrankung.
6. Kapitel: Die Bekämpfung der pflanzlichen Infektionskrankheiten.

612 Seiten
Mit 311 Abbildungen und 90 Tabellen im Text
In Ganzleinenband Fr. 48.50
Broschiert Fr. 44.50

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

EXPERIENTIA

Vol. II - Fasc. 7 Pag. 233–264 15. VII. 1946

Vues actuelles sur les migrations des Poissons

Par M. FONTAINE, Paris

Les migrations des Poissons présentent une très grande diversité: les uns migrent dans un même milieu du point de vue salin (eau de mer ou eau douce), les autres, à un stade déterminé de leur vie, passent d'un milieu donné vers des eaux de salinité différente (avec toutes les transitions entre les espèces du premier groupe et celles du second), d'autres enfin changent de phase, allant du milieu aquatique au milieu aérien et il apparaît très difficile d'extraire «le plus grand dénominateur commun» du déterminisme physiologique de ces diverses migrations. Pour plusieurs d'entre elles, d'ailleurs, les données physiologiques sont à peu près inexistantes et pour d'autres, encore fort incomplètes. Il n'est peut-être pas inutile toutefois de rassembler les principaux faits acquis, de les confronter et d'en tirer des hypothèses de travail, suggestives de nouvelles recherches. On peut remarquer tout d'abord, que pendant longtemps, les hypothèses émises pour expliquer le mécanisme des migrations ont surtout fait appel à la recherche, par l'individu, de certaines conditions de milieu et c'est ainsi que sont nées les théories représentant le Poisson migrateur à la recherche de certaines eaux d'oxygénation, de température, de p_H, de salinité parfaitement déterminés. C'est surtout le milieu extérieur qui retint l'attention et polarisa toutes les recherches et l'on passait généralement très vite sur les causes internes, qui à telle ou telle étape du développement, conduisent le Poisson à rechercher telle ou telle norme écologique nouvelle ou à abandonner telle ou telle condition écologique qui lui avait jusqu'alors convenu. Ces causes internes représentent pourtant un facteur primaire par rapport aux facteurs externes car, si seulement certaines des nombreuses espèces vivant dans un milieu donné doivent, à une époque déterminée et à un stade précis de leur développement, quitter leur habitat, c'est, de toute évidence, qu'une physiologie différente de celles des espèces sédentaires leur impose ce changement de milieu. Mais, comme un même groupe zoologique peut comprendre, du point de vue de l'organisation, des formes extrêmement voisines dont les unes sont sédentaires, les autres migratrices, holobiotiques ou amphibiotiques, il semble probable que ces différences physiologiques ne puissent être toujours qualitatives, portant sur l'absence ou la présence d'une fonction, mais plutôt quantitatives, portant sur des intensités de fonctionnement. Ainsi s'expliqueraient mieux toutes les formes intermédiaires d'une chaîne continue qui va des espèces sédentaires aux plus typiques migrateurs amphibiotiques.

Envisageons ces derniers qui sont, sans doute, les plus susceptibles de nous donner la clé du problème.

Quelles sont les conditions physiologiques qui conduisent ce Poisson migrateur amphibiotique à abandonner son habitat ou à rechercher un milieu nouveau? Certains auteurs ont fait appel, pour diverses espèces, et à une époque déterminée, à une perturbation des mécanismes de régulation osmotique du milieu intérieur[1], perturbation résultant d'un hyperfonctionnement des glandes endocrines dynamogènes et notamment d'une hyperproduction d'hormone thyroïdienne dont on a montré l'intervention directe sur ces mécanismes[2]. L'animal serait, soit chassé d'un milieu qui ne convient plus à ses possibilités actuelles de régulation osmotique, soit attiré par un gradient de salinité qui lui permet de rétablir sa teneur en sels alors perturbée. Ici, le facteur primaire serait donc un hyperfonctionnement endocrinien. Selon POWERS[3], de nombreux Poissons, dont le Saumon, seraient guidés, lors du passage du milieu marin à l'eau douce, par la recherche de basses tensions de CO_2, ce tropisme étant lui-même déterminé par une élévation interne de cette tension, résultat d'un métabolisme plus intense au stade considéré. Mais il est très vraisemblable qu'à l'origine de cette accélération du métabolisme se situe, là encore, une hyperactivité de certaines glandes endocrines. Toutefois certaines migrations (par exemple la migration catadrome du jeune Saumon) s'effectuent parfois avec une soudaineté et une ampleur telles, elles portent sur un nombre si considérable d'individus qu'il est bien improbable que ceux-ci soient tous parvenus, au même jour, à un stade bien défini d'activité endocrinienne; mais il apparaît plus vraisemblable qu'une hyperactivité endocrinienne les a mis dans un état de réceptivité, de sensibilisation vis-à-vis de

[1] FONTAINE et CALLAMAND, Bull. Soc. Zool. France *66*, 68 (1941). — H. J. KOCH, Ann. Soc. Roy. Zool. Belgique *73*, 57—62 (1942). — M. FONTAINE, Bull. Inst. Océanog. n° 848 (1943); C. r. Soc. Biogéographie *21*, 50 (1944).

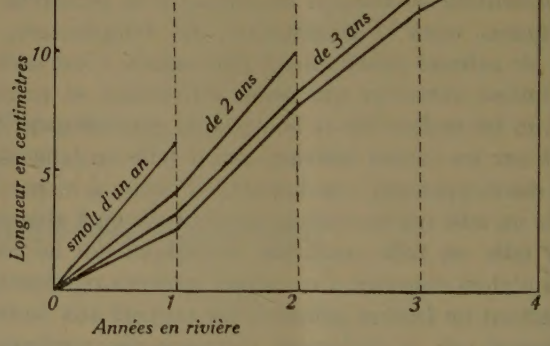
[2] H. J. KOCH et M. J. HEUTS, Ann. Soc. Roy. Zool. Belgique *73*, 165—172 (1942). — O. CALLAMAND, Ann. Inst. Océanog. *21*, 361 à 440 (1943).

[3] E. B. POWERS, Science *92*, 353—354 (1940); Ecology *22*, 1—16 (1941). — E. B. POWERS et R. T. CLARK, Ecology *24*, 109—113 (1943).

certaines modifications cosmiques qui représentent comme l'étincelle mettant le feu aux poudres. Il n'en reste pas moins que les variations hormonales demeurent le phénomène primaire, par rapport aux modifications climatiques, dans le déclanchement d'une migration. Cet hyperfonctionnement endocrinien n'est sans doute pas un accident spécifique de la vie des Poissons amphibiotiques. Tous les Poissons présentant un cycle vital comportent des phases d'hypo- et d'hyperfonctionnement glandulaire. Il est seulement probable que celles-ci sont, chez les Poissons migrateurs, plus accentuées que chez les sédentaires, parceque ceux-ci présentent un tonus endocrinien normalement plus faible que ceux-là.

Existe-t-il des faits en faveur de cette hypothèse?

On sait que les glandes endocrines dynamogènes exercent une action favorable, très importante, sur la croissance. Or, n'est-il pas remarquable de constater que, dans un genre donné, comprenant des espèces potamotoques, l'espèce ou les espèces migratrices amphibiotiques sont généralement les espèces dont la croissance est la plus rapide, les espèces les plus développées constitutionnellement? Par exemple, dans le groupe des Lamproies, la Lamproie marine, *Petromyzon marinus*, qui manifeste les migrations les plus étendues, atteint un mètre de long. La Lamproie fluviatile, *Lampetra fluviatilis*, qui présenterait, selon certains auteurs, des migrations analogues à *Petromyzon marinus*, mais moins amples, mesure de 25 à 50 cm, tandis que la longueur de *Lampetra planeri*, exclusivement cantonnée dans les eaux douces, oscille entre 12 et 15 cm. Il y a plus, on a trouvé en Amérique du Nord, un *Petromyzon marinus* dont toute la vie s'écoule en eau douce; or, ce *Petromyzon marinus* dit variété *dorsatus*, ne dépasse jamais 35 cm. En Asie, *Lampetra japonica Kessleri*, qui n'atteint que 26 cm au maximum, est holobiotique, alors que *Lampetra japonica septentrionalis*, qui atteint 43 cm, et *Lampetra japonica japonica* (62 cm) sont toutes deux marines anadromes. Parmi les Esturgeons, l'espèce dont la taille est la plus grande est le *Huso huso* potamotoque, celle dont la taille est la plus réduite n'est-elle pas l'*Acipenser ruthenus* dont la vie, par contre, s'écoule tout entière en eau douce? De même, on sait qu'il existe dans les lacs tessinois et lombards, une Alose (*Alosa finta* pour certains auteurs, *Alosa finta* var. *lacustris* pour FATIO), qui passe toute sa vie en eau douce, et qui reste toujours de taille inférieure à l'*Alosa finta* typique, Poisson potamotoque de l'Adriatique et des fleuves italiens. Enfin, des Saumons sédentaires, ne gagnant jamais la mer et n'atteignant pas la taille des Salmonidés potamotoques, ont été décrits au Canada dans le lac Saint-Jean, aux Etats-Unis dans les lacs du Maine, en Russie dans le lac Ladoga, en Suède dans le lac Venern, et en Norvège dans le Vyglandsfjord. Sans doute a-t-on coutume d'écrire que l'acclimatation en eau douce entraîne certaines modifications morphologiques, dont la réduction de taille; mais, pour les espèces qui se sont vouées spontanément à la vie dans un seul milieu (du point de vue salin), n'est-il pas plus logique d'admettre que c'est en raison d'une modification d'activité endocrinienne que se sont produites synchroniquement la diminution de croissance et la disparition de la nécessité physiologique d'une migration? Une série d'observations que nous avons relevées dans l'ouvrage de MENZIES sur le Saumon[1], ou dans de récents travaux de nos collègues anglais, vient étayer cette manière de voir. On sait que les jeunes Saumons d'eau douce, qui sont appelés tocans ou tacons, selon les régions, prennent une livrée argentée brillante, après avoir passé 1, 2, 3, 4 ans dans ces eaux douces, on les nomme alors smolts. Ces smolts subissent l'avalaison qui va les conduire en mer et cette avalaison se produit surtout au printemps. Il est tout d'abord intéressant de noter que la migration des smolts commence pendant le début d'une phase d'accélération de croissance, celle-ci étant représentée par un allongement de corps[2]. D'autre part, on peut se demander pourquoi certains smolts quittent les eaux douces après un an de séjour, d'autres après deux ans, d'autres après trois ans, d'autres enfin après quatre ans seulement. Cette question n'a pas jusqu'à présent reçu de réponse satisfaisante. Or, examinons les courbes de croissance des tocans jusqu'au stade smolt, c'est-à-dire jusqu'à leur départ des eaux douces pour les eaux marines; nous obtenons le graphique ci-contre.



Courbes de croissance du tocan (d'après MENZIES)

Ce graphique nous montre bien que la taille du Poisson n'intervient pas pour déterminer l'avalaison, puisqu'un individu qui, par exemple, deviendra smolt après trois années d'eau douce, présente après deux ans de séjour une taille très supérieure au smolt d'un an parti 12 mois plus tôt, et cependant, ce tocan de deux ans reste encore holobiotique une année entière. Mais, par contre, ce qui apparaît nettement à la vue de ces courbes, c'est que la date de la migration sera

[1] MENZIES, The Salmon. Edinburg 1925.
[2] W. S. HOAR, J. Fish. Res. Board Canada *4*, 442—460 (1939). — J. H. ORTON, Nature *150*, 21—22 (1942).

à échéance d'autant plus lointaine que la pente de la courbe a été moindre au départ, que la vitesse de croissance a été plus lente, c'est-à-dire, selon toute vraisemblance, que le tonus endocrinien de l'animal a été moins intense. MENZIES insiste beaucoup, pour expliquer les différences de vitesse de croissance des smolts, sur la quantité de nourriture offerte qui varie considérablement d'un fleuve à l'autre. C'est évidemment un facteur important; mais dans un même fleuve, dans un même district relativement homogène du point de vue de la nourriture, on trouve des smolts d'âge et de taille très différents. On ne peut que conclure alors qu'il existe, comme chez l'être humain dans une même espèce, dans une même race, des types variés et l'origine de cette diversité est pour une part, que nous croyons importante, endocrinienne.

Mais cet hyperfonctionnement endocrinien des espèces migratrices amphibiotiques (hyperfonctionnement par rapport aux espèces sédentaires et qui déclancherait — directement ou indirectement — la migration) doit-il être considéré comme un caractère spécifique permanent ou comme une étape de l'évolution d'un phylum. En d'autres termes, le caractère migrateur d'une espèce ne représente-t-il qu'un moment de l'évolution d'une lignée?

Certains faits semblent favorables à cette hypothèse et notamment l'absence, à notre connaissance du moins, de données paléontologiques certaines prouvant l'activité migratrice, dans les temps géologiques lointains, de certaines espèces aujourd'hui potamotoques. Si les Aloses du tertiaire, par exemple, avaient été migratrices, ne serait-il pas curieux de ne les trouver que dans les formations marines, à l'exclusion des formations d'eau douce, comme celles d'Aix notamment, alors qu'aujourd'hui la grande majorité des Aloses potamotoques succombe dans les eaux douces très rapidement après la reproduction? Des rares espèces dont nous pensons, d'après le type de gisement les recelant (notamment *Lepidotus* [WEALD]), qu'elles ont été amphibiotiques, sont des espèces aujourd'hui disparues. L'hypothèse que certaines espèces viennent graduellement à leurs mœurs migratrices, n'est-elle pas d'ailleurs étayée par le fait qu'actuellement même, nombreuses sont les familles qui comprennent, à côté d'espèces sédentaires ou holobiotiques des espèces migratrices amphibiotiques, et que nous observons dans un même genre toute une gamme dans l'amplitude des migrations (par exemple: *Salmo fario*, truite de ruisseau, *Salmo trutta*, truite de mer, *Salmo salar*, saumon) et que même au sein d'une espèce typiquement migratrice (*Salmo salar*) certains individus (tacons mâles sexuellement mûrs en eau douce) peuvent atteindre la maturité génitale (cycle pédogénétique) sans avoir été contraints de migrer.

Les séries orthogénétiques des Mammifères montrent clairement comment des ancêtres de petite taille, chétifs, ont progressivement conduit à des types puissants, fossiles ou actuels. Cette évolution n'a pu s'accomplir sans un développement parallèle des glandes endocrines. Il est même infiniment probable que c'est en grande partie ce développement endocrinien qui a conditionné cette évolution. Les documents paléontologiques ne permettent malheureusement pas d'établir, pour les Poissons, des séries orthogénétiques aussi démonstratives, mais «un fait demeure et que confirme l'histoire des Poissons comme celle des Vertébrés en général, c'est la continuité du phénomène évolutif, qui, sous une apparence discontinue, se poursuit régulièrement dans un sens déterminé, celui du perfectionnement, ou mieux, de la spécialisation organique»[1]. Or, de cette spécialisation organique, le développement des glandes endocrines dynamogènes (hypophyse, glande thyroïde, surrénale) est une condition primordiale. C'est essentiellement grâce à l'action intégrative de ces glandes (et aussi du système nerveux sur lequel il faudra d'ailleurs revenir pour envisager sa participation au déterminisme si complexe des migrations), c'est grâce, donc, en partie, à l'action intégrative de ces glandes endocrines que l'organisme peut constituer une unité fonctionnelle en dépit des spécialisations de plus en plus poussées de ses divers organes. Selon notre hypothèse, les espèces migratrices seraient, par rapport aux autres espèces du même genre, à l'apogée de cette évolution endocrinienne qui correspondrait à une apogée du développement somatique.

S'il en est bien ainsi, les migrateurs devraient appartenir à des lignées parvenues à un degré d'évolution plus élevée que des lignées ne comprenant que des espèces holobiotiques. Or, les paléontologistes estiment généralement que, parmi les Téléostéens actuellement vivants à la surface du globe, ce sont les Salmonidés et les Clupéidés qui sont plus anciens, les premiers apparus à la surface du globe, et, précisément ce sont des familles parmi lesquelles se recrutent les grands migrateurs potamotoques actuels.

D'autre part, les biochimistes admettent aujourd'hui que l'évolution est souvent une perte de fonction[2] et notamment que «l'évolution du catabolisme purique s'est opérée dans le sens d'un raccourcissement de la chaîne enzymatique de l'uricolyse, comme si elle s'était réalisée par un processus qu'on pourrait nommer enzymaphérèse (ou perte d'enzyme)[3]. Or, les Cyprinidés, Esocidés, Scombridés possèdent encore dans leur foie de l'allantoïcase tandis que les Salmonidés, Pleuronectidés, Anguillidés (toutes familles comprenant plusieurs espèces amphibiotiques) n'en renferment pas[4].

Ainsi, les espèces migratrices nous apparaissent comme les représentants les plus évolués d'un phylum.

[1] G. ARAMBOURG, Ann. Paléontol. *26*, 31 (1935).
[2] A. LWOF, L'évolution physiologique *dans:* Actualités scientifiques, Hermann, Paris 1943.
[3] M. FLORKIN, L'évolution biochimique, Liége 1944.
[4] BRUNEL, Bull. Soc. Chim. biol. *19*, 1027—1036 (1937).

Si dans ce déterminisme du caractère migrateur au cours de l'évolution, nous donnons la première place à une évolution physiologique interne, nous n'excluons cependant pas l'intervention de facteurs externes. Dans le déroulement des temps géologiques, les variations du milieu ambiant sont sans doute également intervenues à côté des variations internes: c'est ainsi que l'élévation de la concentration des eaux marines a pu contribuer à imposer certaines migrations. Nombreux sont, en effet, les auteurs qui admettent que les eaux marines se concentrent progressivement depuis la formation des océans et des mers à la surface du globe. La concentration saline du sang des Poissons Téléostomes (le tiers en gros de la concentration actuelle de l'eau des océans) correspondrait, selon ces auteurs, à la salinité de l'eau de mer lors de l'apparition des premiers représentants de cette classe[1]. Depuis, les Poissons auraient pu maintenir à peu près constante la concentration moléculaire de leur milieu intérieur grâce à des mécanismes régulateurs progressivement perfectionnés; mais il est évident que leur tâche est d'autant plus difficile que l'écart de concentration est plus large entre milieu intérieur et milieu extérieur. C'est là un facteur externe pouvant hâter le déséquilibre qui déclanchera chez une espèce «l'instinct»[2] migrateur.

Mais une question se pose. Cette apogée endocrinienne qui détermine sans doute le caractère migrateur amphibiotique et qui correspond au développement somatique maximum d'une lignée sonne-t-elle le glas de l'espèce migratrice? Celle-ci disparaît-elle dans cette flambée endocrinienne[3] ou bien, de même que dans le vieillissement de l'individu «on assiste à une régression générale des glandes endocrines qui annonce la sénescence, puis la sénilité», de même l'espèce subirait-elle un ralentissement fonctionnel des glandes endocrines, qui lui permettrait à nouveau, et encore un certain temps, la vie dans un seul milieu, homogène du point de vue salin? Ce sont là deux hypothèses que seuls les paléontologistes pourront peut-être arbitrer et qui ne s'excluent d'ailleurs pas nécessairement, la disparition pouvant être précédée d'une phase de sédentarité.

Toutefois, en faveur de la première hypothèse plaide l'actuelle raréfaction, dans maintes régions, de divers migrateurs comme certains Esturgeons, le Saumon. Sans doute, explique-t-on généralement, en France, cette raréfaction du Saumon par la pêche plus intensive, depuis que les transports ferroviaires lui ont donné un débouché dans les grandes villes, ou bien par l'établissement de barrages, ou encore par la pollution des eaux. Cependant, déjà en 1854[1], un rapport adressé au Ministère de la Marine attirait l'attention sur «la diminution effrayante du Saumon dans les cours d'eau bretons depuis le début du siècle». Nous ne pensons pourtant pas que, dans la première moitié du XIX^{e} siècle, les transports ferroviaires et le développement des industries sur nos cours d'eau bretons puissent être sérieusement invoqués pour expliquer la raréfaction du Saumon. Ce sont là des facteurs annexes qui peuvent grandement accélérer une décadence biologique et contre lesquels nous devons lutter, mais ce ne sont pas sans doute les facteurs essentiels et primaires. Malheureusement, nous manquons de données précises pour apprécier cette décroissance dans l'importance quantitative des remontées de Saumons. Pour divers fleuves étrangers, des courbes ont été établies, qui portent en général sur un demi-siècle environ (durée bien courte du point de vue de l'évolution, et qui traduisent les fluctuations de la pêche, fluctuations qui ne sont pas nécessairement identiques à celles de la migration anadrome, car la pêche a pu subir des modifications, soit de technique, soit d'intensité qui font varier considérablement le pour-cent de poisson migrant capturé. Enfin, la salmoniculture peut intervenir pour masquer ou freiner une évolution naturelle. Toutefois, dans diverses régions d'Angleterre et de Norvège[2] les remontées de Saumon marquent un important déclin. Notons cependant, que l'éventualité d'une disparition des migrateurs actuels n'entraîne pas inéluctablement la disparition du caractère migrateur de la surface du globe, car des espèces holobiotiques ou présentant actuellement à un degré moins intense cette tendance migratrice amphibiotique (par exemple la Truite de mer en Europe occidentale) peuvent prendre dans les époques géologiques futures, la place de ces espèces aujourd'hui typiquement migratrices (par exemple le Saumon) alors disparues.

Au contraire, de même que dans le vieillissement de l'individu, certaines lignées peuvent-elles subir un ralentissement fonctionnel des glandes endocrines qui leur permette à nouveau, et pendant un certain temps, l'holobiose? Cette éventualité est vraisemblable, par exemple dans le cas de *Petromyzon marinus dorsatus*, de certains Esturgeons tel *Acipenser ruthenus* et des Saumons exclusivement d'eau douce cités plus haut. La plupart gardent d'ailleurs encore de leurs ancêtres migrateurs un reliquat de ce qu'on nomme couramment l'instinct migrateur et de ce que nous sommes enclins à considérer comme un tonus endocrinien dy-

[1] Signalons la publication récente de Conway (Nature *147*, 480 [1941]) qui comporte quelques restrictions à l'égard de la théorie de Macallum.

[2] Selon l'expression consacrée, mais évidemment discutable.

[3] Ce serait le cas des grands Reptiles de l'ère secondaire atteints d'acromégalie et conduits par là même, à la disparition (Decugis, Le vieillissement du monde vivant, Paris 1941). — Voir aussi Edinger, Quart. Rev. Biol. *17*, 31—45 (1944), selon qui, le gigantisme des Vertébrés fossiles semble être allé de pair avec une augmentation de volume de l'hypophyse.

[1] Rapport au Ministère de la Marine du capitaine du cutter «Le Moustique», 7 février 1854.

[2] Notamment B. Storrow, The Salmon and Trout Magazine, p. 1—15 (1928). — Dahl, Eyvind et Knut, Annales biologiques du Conseil permanent international pour l'exploration de la mer *1*, 183 à 186 (1939—1941).

namogène. Ils se déplacent, pour la plupart, au moment de la reproduction, des lacs où s'écoule toute leur vie somatique, dans les fleuves y débouchant. C'est ainsi que *Petromyzon marinus dorsatus*, qui vit dans le lac Ontario, remonte la rivière Humber pour y frayer. C'est ainsi également que le Saumon du Vyglandsfjord remonte, à la même étape de son développement dans l'Otra; toutefois, certains de ces Saumons holobiotiques frayent dans le lac même, surtout dans le Kilefjord. Nous avons donc là les diverses étapes qui marquent le retour à la sédentarité parfaite. Mais cette modification endocrinienne qui, selon nous, entraîne en même temps qu'une régression du caractère migrateur, une réduction de taille — et parfois de très légères modifications morphologiques — incite les systématiciens à faire de ces variantes des sous-espèces ou même des espèces différentes[1]. Dès lors, si les modifications de développement ou quelque détail morphologique résultant d'une modification des rythmes hormonaux semblent suffisants au taxinomiste pour créer une espèce nouvelle, sans doute peut-on dire que le caractère migrateur est un caractère permanent de l'espèce; mais, si l'on adopte des vues moins rigoureuses et si l'on accorde à l'espèce une certaine marge de variabilité, alors, il semble logique d'admettre que cette permanence n'apparaît plus que très improbable. Et nous pensons que peut s'appliquer aux Poissons cette phrase de BERLIOZ sur les migrations d'Oiseaux, à savoir «que l'instinct migrateur n'est qu'une phase, variable dans l'espace et le temps, des fonctions d'adaptation qui permettent à l'oiseau de résister à l'évolution du monde»[2]. Nous soulignerons simplement que par évolution du monde, il faut bien comprendre l'évolution du milieu extérieur et du phylum, ce second aspect de la question étant surtout celui sur lequel nous avons désiré insister dans ce travail, parcequ'il nous apparaît souvent méconnu et cependant capable, par ses incidences physiologiques, de jouer un rôle très important dans l'apparition, le développement, et, la disparition du caractère migrateur.

Ainsi pourrait être comprise, dans l'état actuel de nos connaissances, la nature provisoire du caractère migrateur amphibiotique de certains Poissons et sa significations évolutive. Nous ne nous dissimulons pas toutefois que cette tentative est certainement incomplète. Si nous n'envisageons ici que les glandes endocrines, c'est parcequ'il faut évidemment sérier les questions, mais il est infiniment probable qu'elles ne jouent pas seules et, quand nous serons notamment en possession de données sur la physiologie nerveuse des Poissons migrateurs, nous devrons envisager, non plus le système endocrinien seul, mais le système neuro-endocrinien. L'interprétation que nous proposons part de certains faits acquis, rassemble et tente de coordonner des résultats encore épars; mais c'est l'avenir seul qui pourra dire son intérêt, par la qualité des travaux qu'elle aura suscités pour la confirmer ou l'infirmer.

Summary

Mr. FONTAINE points to the internal physiologic conditions imposing upon certain species of migratory fishes an amphibiotic character. He mentions the facts suggesting that hyperfunction of the dynamogenic endocrine glands is doubtless one of these conditions, and this interpretation leads him to the question of the permanence of the migratory character of a given species. But according to him this latter seems to be a point in the evolution of a phylum corresponding to the apogee of an orthogenese, itself connected with the evolution of an endocrine activity reaching its culminating point in the species under view. Mr. FONTAINE considers then the development of these species: return to holobiose and sedentarity or vanishment. Considering the facts actually known, the two destinies seem possible and in certain cases perhaps successive.

[1] Soulignons le caractère fragile, très souvent, de ces créations. C'est ainsi que JORDON et FORDICE (Annals of the New York Academy of Sciences *3*, 279—285 [1885]) écrivent à propos du *Petromyzon marinus dorsatus* du lac Cayuga: «the characters assumed to distinguish this form from the true *marinus* are, however, more or less inconstant and not of specific value».

[2] CHOPARD, BERTIN, BERLIOZ, LAURENT, Les migrations animales. — BERLIOZ, Les migrations d'Oiseaux, p. 162, Gallimard, 1942.

Recherches récentes en Suisse dans le domaine des hormones[1]

Par K. MIESCHER, Bâle

1° *Introduction*

On peut distinguer dans l'évolution de la biochimie deux périodes principales. La première s'attache plutôt à l'étude de la nature des principes immédiats et à celle de leurs produits de dégradation. Elle connaît, à côté d'éléments minéraux, d'une part trois classes essentielles de combinaisons organiques: les albumines, les lipides et les glucides, et d'autre part des substances d'élimination, telles que l'urée et l'acide urique. Cette période s'étend depuis l'époque de CHEVREUL sur un siècle environ.

Au cours de la seconde, le problème du métabolisme se place de plus en plus au premier rang et l'idée qu'il est lié à la présence, même en très faible quantité, de produits qui le facilitent ou le dirigent s'est imposée depuis la fin du siècle dernier. La classe des ferments

[1] Conférence tenue à l'occasion des «Journées biochimiques franco-suisses» à Bâle, le 26 mai 1946.

retint tout d'abord l'attention. Par la suite celle des vitamines s'y associa étroitement, tandis que nos connaissances de leurs relations avec les hormones restent encore à éclaircir.

Toutes ces substances ne se rencontrent qu'en quantités infimes. Leur étude nécessita la mise au point d'une expérimentation très subtile, d'où la substitution de la microchimie à la macrochimie. Aussi va-t-il de soi que nos grands centres biochimiques se soient naturellement adaptés à l'échelle du milligramme et moins.

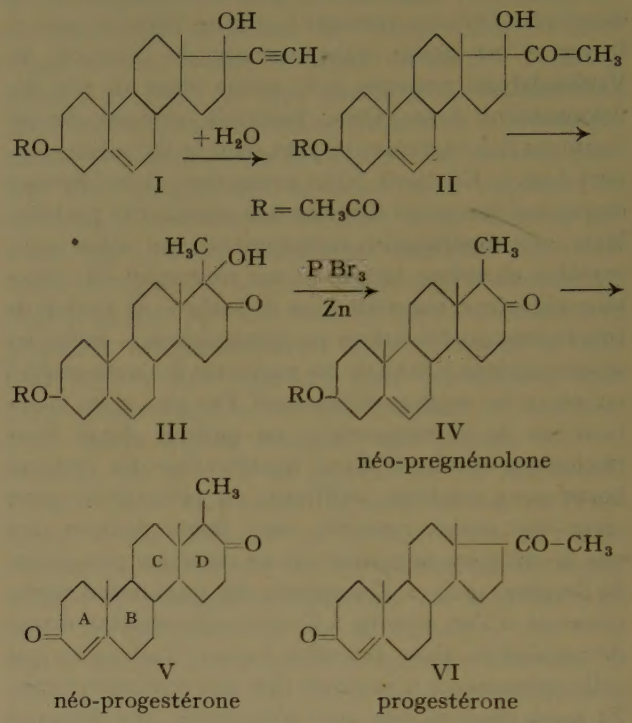
Traitant du développement des recherches poursuivies en Suisse depuis 1939 dans le domaine des hormones, c'est à la chimie des hormones stéroïdes et de leurs dérivés que nous devons donner la première place. On leur a en effet consacré chez nous plus de 200 travaux depuis cette année-là, ce qui peut surprendre, si l'on songe qu'alors le chapitre paraissait à peu près épuisé. Notre pays précisément y avait pris une part éminente.

Rappelons à ce propos que nous devons à REICHSTEIN et son école la principale contribution expérimentale à l'étude des hormones du cortex surrénal[1]. La progestérone avait été isolée en 1934 simultanément dans plusieurs centres de recherche, ici à Bâle en particulier par HARTMANN et WETTSTEIN[2]. RUZICKA[3], la même année, par sa découverte classique de l'oxydation chromique des stérols menant en premier lieu à des cétones du type de l'androstérone, ouvrait la voie à la synthèse de toutes les hormones de la classe des stéroïdes, en tête desquelles la testostérone, qu'il préparait avec WETTSTEIN[4] en 1935. L'oxydation du cholestérol est aujourd'hui à la base de leur fabrication industrielle. Même en nous limitant aux hormones stéroïdes, nous ne pouvons dans cet exposé qu'en retenir les grandes lignes.

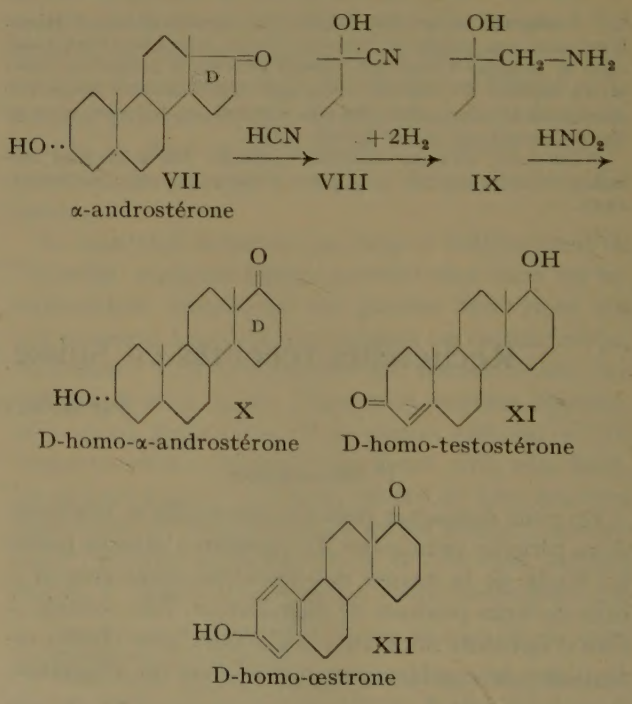
2° *Homologues et analogues des hormones stéroïdes*

En 1938, KÄGI[5] constatait au cours d'une synthèse de la progestérone (VI) qu'en traitant la déshydroandrostérone par l'ester α,α-dichloropropionique, selon DARZENS, il se forme encore un isomère, auquel nous avons provisoirement donné le nom de néo-progestérone.

Des essais poursuivis plus tard dans les laboratoires de RUZICKA et de REICHSTEIN[6] portant sur la fixation d'eau sur des combinaisons oxy-éthinyl-17 (I), montrent que les substances du type de l'oxy-17-pregnénolone (II) subissent très facilement une transposition



accompagnée d'un élargissement de l'anneau pentagonal (III). C'est ainsi que RUZICKA et MEHLDAHL[1] obtiennent la néo-pregnénolone (IV) en remplaçant le groupe oxhydryle tertiaire de III par l'hydrogène, et en en oxydant le groupe oxhydryle-3, la néo-pro-



[1] Voir le résumé de T. REICHSTEIN et C. W. SHOPPEE, Vitamines and Hormones *1*, 345 (1943).

[2] M. HARTMANN et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta *17*, 878, 1365 (1934).

[3] L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG et H. BRÜNGGER, Helv. chim. acta *17*, 1389 (1934). — L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG, J. MEYER, H. BRÜNGGER et E. EICHENBERGER, Helv. chim. acta *17*, 1395 (1934).

[4] L. RUZICKA et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta *18*, 986, 1264 (1935). — Voir aussi L. RUZICKA, A. WETTSTEIN et H. KÄGI, Helv. chim. acta *18*, 1478 (1935).

[5] K. MIESCHER et H. KÄGI, Chem. and Ind. *57*, 276 (1938); Helv. chim. acta *22*, 184 (1939).

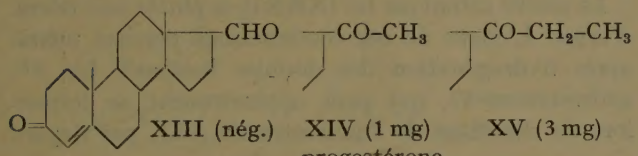
[6] L. RUZICKA, K. GÄTZI et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *22*, 626 (1939). — L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG et F. HUNZIKER, Helv. chim. acta *22*, 707 (1939).

[1] L. RUZICKA et H. F. MELDAHL, Helv. chim. acta *22*, 421 (1939).

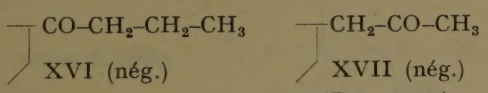
gestérone (V) elle-même. On peut considérer ces nouvelles combinaisons comme des chrysènes partiellement hydrogénés.

Le groupe cétonique de ces dérivés chryséniques est situé en position β par rapport à l'anneau C[1], aussi la néo-progestérone (V) est elle inefficace. Goldberg[2] obtient en revanche des combinaisons renfermant un groupe cétonique en α, en fixant l'acide cyanhydrique sur des cétones du type de l'androstérone (VII) ou de l'œstrone, puis en réduisant la cyanhydrine (VIII) et en traitant l'alcool aminé obtenu (IX) par l'acide nitreux, opération qui a pour effet d'élargir l'anneau. La D-homo-androstérone (X) et la D-homo-testostérone (XI)[3] sont douées d'une activité égale à celle de l'androstérone et de la testostérone, tandis que celle de la D-homo-œstrone (XII)[4] n'atteint qu'un trentième de celle de l'œstrone.

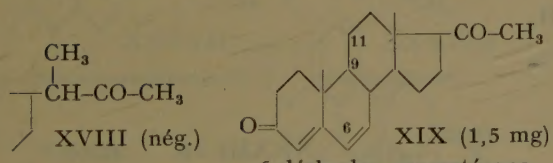
D'une série d'homologues (XIII, XV et XVI) et d'analogues (XVII–XIX) de la progestérone (XIV) préparés par Wettstein[5] et par Plattner[6], seules la méthyl-21-progestérone (XV) et la déshydro-6-progestérone (XIX) possèdent une action progestive, quoiqu'à un moindre degré que la progestérone. Par



XIII (nég.) XIV (1 mg) XV (3 mg)
progestérone



XVI (nég.) XVII (nég.)
(Plattner)



XVIII (nég.) XIX (1,5 mg)
6-déshydro-progestérone

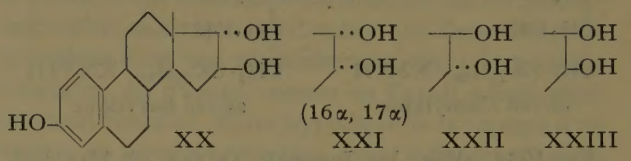
Valeurs entre parenthèses: seuil de l'action progestive sur le lapin.

ailleurs Reichstein[7] a montré que les déshydro-9- et -11-progestérones ont aussi une action considérable.

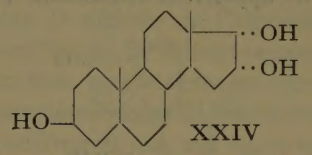
L'œstrone et l'œstradiol comptent aujourd'hui au nombre des hormones œstrogènes relativement accessibles; il n'en va pas de même de l'œstriol (XX) découvert par Marrian[1], que l'on n'extrait que de l'urine des femmes enceintes. C'est pourquoi sa préparation a été tentée à maintes reprises.

Prelog et Ruzicka[2] ont obtenu dernièrement un épimère (XXI) en position 16 de l'œstriol naturel, celui-ci pouvant être considéré comme un dérivé 16-β, 17-α. Les deux épimères ont à peu près la même action œstrogène. Un autre épimère (XXII ou XXIII) – il en

œstriols



XX XXI XXII XXIII
(Marrian) (Prelog et Ruzicka)



XXIV
androstane-3β, 16α, 17α-triol
(Ruzicka et Prelog)

existe 4, si l'on tient compte des deux groupes oxhydryle alcooliques – a été décrit en Amérique. Il est intéressant de relever que l'androstane-3β,16α,17α-triol (XXIV) préparé également par Ruzicka et Prelog[3] est sans effet androgène.

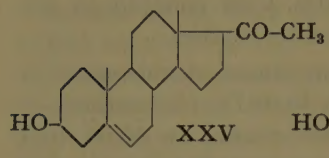
3° *Etude d'extraits d'organes*

Ruzicka et Prelog réussissent par une analyse minutieuse de différents extraits organiques quant à leur teneur en stéroïdes, à isoler de la testostérone des testicules de l'étalon, à raison d'environ 2 mg par kg de glandes[4], alors que jusqu'ici on n'en avait trouvé que dans les testicules du taureau. Ils ne parviennent cependant pas à en extraire des testicules du porc[5]. Ils y trouvent par contre, à côté de quelques autres dérivés du cholestane et du pregnane, pour la première fois de la pregnénolone (XXV), dont ils discutent la nature hormonale. La pregnénolone est capable en fait de protéger dans une large mesure le testicule contre les atteintes des œstrogènes, comme Schuler et Gasche[6] viennent de le confirmer dans nos laboratoires de biologie. Au point de vue quantitatif, cette

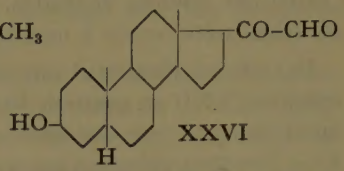
[1] L. Ruzicka et H. F. Meldahl, Helv. chim. acta *23*, 364 (1940).
[2] M. W. Goldberg et R. Monnier, Helv. chim. acta *23*, 376, 840 (1940).
[3] M. W. Goldberg et E. Wydler, Helv. chim. acta *26*, 1142 (1943).
[4] M. W. Goldberg et S. Studer, Helv. chim. acta *24*, 478, 295 E (1941); *25*, 1553 (1942).
[5] K. Miescher et A. Wettstein, Helv. chim. acta *22*, 1262 (1939). — A. Wettstein, Helv. chim. acta *23*, 388, 1371 (1940); *24*, 311 (1941). — K. Miescher, F. Hunziker et A. Wettstein, Helv. chim. acta *23*, 400, 1367 (1940).
[6] Pl. A. Plattner et W. Schreck, Helv. chim. acta *24*, 472 (1941).
[7] C. W. Shoppee et T. Reichstein, Helv. chim. acta *24*, 351 (1941). — P. Hegner et T. Reichstein, Helv. chim. acta *26*, 715 (1943).

[1] G. F. Marrian, Biochem. J. *24*, 435 (1930). — G. F. Marrian et G. A. D. Haslewood, Biochem. J. *26*, 25 (1932).
[2] V. Prelog, L. Ruzicka et P. Wieland, Helv. chim. acta *28*, 250 (1945).
[3] L. Ruzicka, V. Prelog et P. Wieland, Helv. chim. acta *28*, 1609 (1945).
[4] E. Tagmann, V. Prelog et L. Ruzicka, Helv. chim. acta *29*, 440 (1946).
[5] L. Ruzicka et V. Prelog, Helv. chim. acta *26*, 975 (1943).
[6] P. Gasche et W. Schuler, Helv. physiol. acta *4*, C 11 (1946).

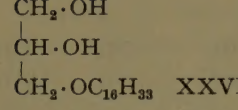
action protectrice est cependant bien inférieure à celle de la testostérone.



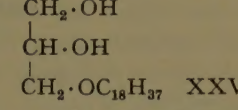
pregnénolone



oxy-3-prégnanone-(20)-al-(21) (3α et β)

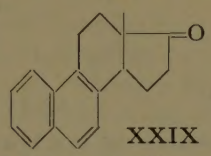


alcool chimylique



alcool batylique

En 1934, déjà, les Japonais Ogata et Hirano[1] avaient trouvé dans les testicules du porc deux combinaisons qu'ils appelèrent testalolone et testriol. Ils



3-désoxy-équilénine

considérèrent la première comme un α-céto-aldéhyde de la série des oxy-prégnanes. Ruzicka et Prelog[2] prouvaient toutefois la non-identité de la testalolone, isolée par eux également, avec les 3α- et 3β-oxy-prégnanone-(20)-als-(21) (XXVI), qu'ils avaient synthétisés dans ce dessein. Le testriol était en réalité de l'alcool chimylique, un éther α-hexadécyl-glycérylique (XXVII)[3].

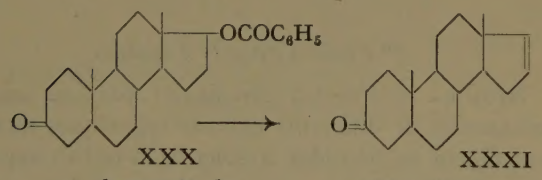
En ce qui concerne les recherches de Ruzicka et de Prelog sur les extraits d'organes et d'urines, mentionnons aussi l'isolement de divers dérivés du cholestérol dans les aortes d'artérioscléreux[4] et d'alcool batylique (XXVIII) dans la rate de porc[1], l'extraction d'une substance androgène du lobe antérieur de l'hypophyse[2] et l'identification, dans l'urine de jument gravide, de la 3-désoxy-équilénine (XXIX)[3], dont le seuil d'activité œstrogène est de trois à cinq fois plus haut que celui de l'équilénine.

4° *Matières odorantes sexuelles*

Il y a plus de 10 ans déjà nous avions été frappés, lors de la fabrication semi-industrielle de l'androstérone, par une odeur qui rappelait celle du musc. A l'occasion d'une séance de la Commission de standardisation de l'organisation d'hygiène de la Société des Nations à Londres en 1935 j'avais attiré l'attention sur le fait que l'évaporation de l'androstérone sur une feuille de platine provoque la même odeur.

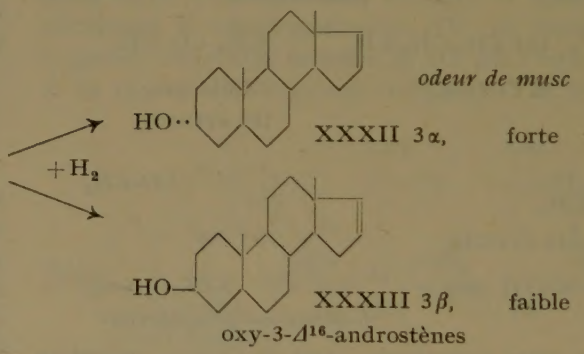
Prelog et Ruzicka[4] réussirent pour la première fois il y a trois ans à isoler du testicule de porc deux stéroïdes d'odeur semblable à celle du musc, à savoir les dérivés oxy-3α et -3β du Δ^{16}-androstène (XXXII et XXXIII) et à prouver leur constitution par synthèse à partir du benzoate de dihydrotestostérone (XXX)[5].

Le dérivé cétonique lui (XXXI), a plutôt une odeur d'urine. L'odeur de ces combinaisons persiste même après hydrogénation des doubles liaisons[6]. La Δ^{2}-androsténone-17, qui peut apparemment se former lors du chauffage de l'androstérone (VII) par départ d'eau et qu'on trouve aussi dans l'urine, possède encore une faible odeur musquée[6].



benzoate de dihydro-testostérone

odeur d'urine



oxy-3-Δ^{16}-androstènes

Il est surprenant de constater que les «parfums sexuels», tirés du testicule de porc, ont une très grande analogie chimique avec la muscone et la civétone, que fournissent le chevrotain porte-musc et la civette, et c'est encore à Ruzicka[7] que nous devons d'avoir établi

[1] A. Ogata et S. Hirano, J. pharm. Soc. Japan *54*, 199 (1934); *56*, 122 (1936).

[2] L. Ruzicka, V. Prelog et P. Wieland, Helv. chim. acta *26*, 2050 (1943).

[3] V. Prelog, L. Ruzicka et F. Steinmann, Helv. chim. acta *27*, 674 (1944).

[4] E. Hardegger, L. Ruzicka et E. Tagmann, Helv. chim. acta *26*, 2205 (1943).

[1] V. Prelog, L. Ruzicka et P. Stein, Helv. chim. acta *26*, 2222 (1943).

[2] V. Prelog et H. C. Beyerman, Exper. *1*, 64 (1945).

[3] V. Prelog et J. Führer, Helv. chim. acta *28*, 583 (1945).

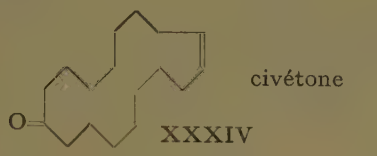
[4] V. Prelog et L. Ruzicka, Helv. chim. acta *27*, 61 (1943).

[5] V. Prelog, L. Ruzicka et P. Wieland, Helv. chim. acta *27*, 66 (1943).

[6] V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister et P. Wieland, Helv. chim. acta *28*, 618 (1945). — Voir aussi L. Ruzicka, V. Prelog et P. Meister, Helv. chim. acta *28*, 1651 (1945).

[7] L. Ruzicka, Helv. chim. acta *9*, 230 (1926).

la constitution de ces corps. En supprimant les liaisons intranucléaires et les groupes méthyle dans la formule de la Δ^{16}-androsténone-3 (XXXI), on arrive à la civétone (XXXIV).

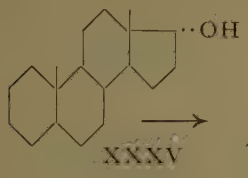


civétone

XXXIV

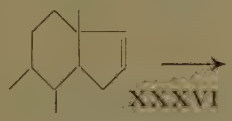
5° *Réactions colorées des stéroïdes*

KÄGI[1] avait déjà obtenu le Δ^{16}-androstène (XXXVI) et montré qu'il se transpose aisément en «pseudo-androstène» (XXXVII), qui contient apparemment une double liaison ditertiaire. Elle se forme d'une manière particulièrement facile, par déshydratation du 17-α-androstanol (XXXV). Sous l'action des agents les plus divers, tels que l'anhydride acétique, les halogènes, les aldéhydes ou la lumière, ce pseudo-androstène donne des colorations intenses avec les acides minéraux[1,2,3]. Le simple contact avec des vapeurs de brome suffit déjà.



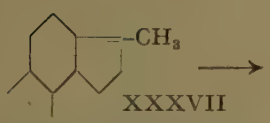
XXXV

17-α-androstanol



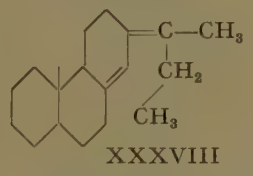
XXXVI

Δ^{16}-androstène



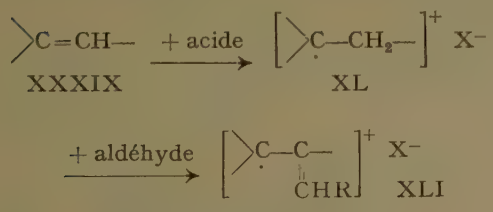
XXXVII

pseudo-androstène[4]



XXXVIII

chromogène[4]



XXXIX XL

+ aldéhyde XLI

X = anion d'acide fort

Cette réaction colorée rappelle les réactions bien connues de LIEBERMANN-BURCHARD ou de ROSENHEIM sur les stéroïdes. SCHALTEGGER[5] à Berne développa récemment la thèse que des stérols non saturées donnent, en présence d'aldéhydes et d'acides forts tels que l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique, d'après la théorie de DILTHEY et WIZINGER[1], des sels de carbenium fortement colorés par suite de l'ionisation d'un des atomes de carbone de la double liaison et condensation du groupe $>CH_2$ avec l'aldéhyde (formules XXXIX à XLI).

Nous avons démontré que des systèmes aliphatiques à liaisons éthyléniques conjuguées, ont tendance d'une façon générale à s'ioniser sous l'influence d'acides forts et à former des substances colorées. Le cas du pseudo-androstène montre en particulier que l'apparition de la couleur n'est pas nécessairement liée à la présence d'oxygène ou d'azote, comme on l'avait admis généralement jusqu'ici. Notre hypothèse de la rupture d'un anneau du pseudo-androstène sous l'influence d'agents variés avec formation du chromogène vrai (XXXVIII) contenant un système conjugué, comme c'est le cas pour la vitamine D dérivée de l'ergostérol, n'a pas encore pu être confirmée. Le chimiste constatera toutefois avec satisfaction, que le domaine souvent si utile pour lui mais inexpliqué jusqu'ici des réactions colorées commence à s'éclaircir et que son étude systématique apparaît désormais possible. A ce propos l'ancienne théorie de DILTHEY devra être complétée par les nouvelles notions de résonance qu'enseigne la mécanique quantique.

6° *La désoxy-corticostérone et ses produits accessoires*

REICHSTEIN et ses collaborateurs ont pour ainsi dire achevé au cours de ces six dernières années l'exploration difficile des stéroïdes cortico-surrénaux et réussi à réaliser dans une large mesure leur synthèse partielle. Lorsqu'il y a 8 ans[2], je cherchais à fournir un aperçu systématique de tous les stéroïdes du cortex surrénal, on connaissait 14 combinaisons. Aujourd'hui, à côté d'innombrables produits de transformation, on en a décelé le double.

Dans le tableau 1 elles sont classées selon leur degré d'oxydation décroissante. A gauche figurent les cétones α,β-non saturées, parmi lesquelles se trouvent les produits actifs, à droite les composés à noyaux saturés tous inactifs.

Il n'est pas possible d'entrer dans tous les détails des relations constatées, le tableau suffit à donner une image de l'abondante variété dont la nature dispose dans ce domaine.

La désoxy-corticostérone[3] est et reste la substance la plus importante de tous les stéroïdes du cortex surrénal.

[1] H. KÄGI et K. MIESCHER, Helv. chim. acta *22*, 683 (1939).

[2] H. KÄGI et K. MIESCHER, Chem. and Ind. *57*, 276 (1938); voir aussi [4], [5] et [6], p. 240, col. 2.

[3] K. MIESCHER, Helv. chim. acta *29*, 743 (1946).

[4] La position des doubles liaisons n'est pas encore certaine.

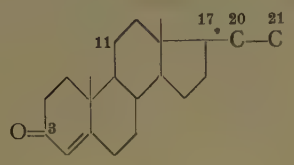
[5] H. SCHALTEGGER, Exper. *2*, 27 (1946); Helv. chim. acta *29*, 285 (1946).

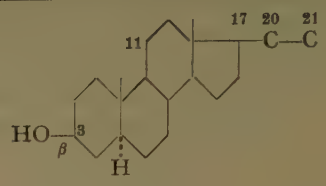
[1] W. DILTHEY et R. WIZINGER, J. prakt. Chem. [2] *118*, 321 (1928).

[2] K. MIESCHER, Ang. Chemie *51*, 551 (1938).

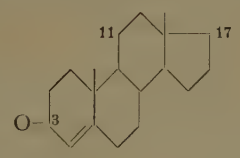
[3] Synthèses nouvelles: T. REICHSTEIN et J. VON EUW, Helv. chim. acta *23*, 136 (1940). — T. REICHSTEIN et H. G. FUCHS, Helv. chim. acta *23*, 658 (1940). — Iso-17-désoxy-corticostérone: C. W. SHOPPEE, Helv. chim. acta *23*, 925 (1940).

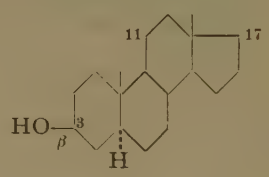
Tableau 1. Stéroïdes extraits des capsules surrénales



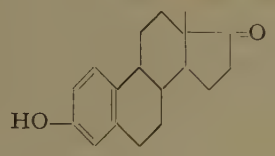


11	17α	20	21			11	17α	20	21	
					$C_{21}O_5$					
=O	−OH	=O	−OH	subst. Fa		=O	−OH	=O	−OH	subst. D
=O	−OH	−OH	−OH	subst. U		−OH	−OH	=O	−OH	subst. C[1]
−OH	−OH	=O	−OH	oxy-17-cortico-stérone; M		−OH	−OH	=O	−OH	subst. V
−OH	−OH	−OH	−OH	subst. E		−OH	−OH	−OH	−OH	subst. A
					$C_{21}O_4$					
=O		=O	−OH	déshydro-11-cortico-stérone		=O		=O	−OH	subst. N
=O		−OH	−OH	subst. T			−OH	=O	−OH	subst. P
	−OH	=O	−OH	subst. S		−OH		=O	−OH	subst. R
−OH		=O	−OH	corticostérone; H			−OH	−OH	−OH	subst. K
?	?	?	?	constitution inconnue						
					$C_{21}O_3$					
		=O	−OH	désoxy-11-cortico-stérone; Q			−OH	=O		subst. L
	−OH	=O		oxy-17-progestérone			−OH	−OHα		subst. O
							−OH	−OHβ		subst. J
					$C_{21}O_2$					
		=O		progestérone				=O		allo-prégnanolone





11	17			11	17	
			$C_{19}O_3$			
=O	=O	adrénostérone		−OH	=O	androstane-diolone
			$C_{19}O_2$			
	=O	androstène-dione				



$C_{18}O_2$	
œstrone	

Elle seule est capable en effet d'assurer une longue survie à des animaux surrénalectomisés[2]. En 1941 déjà Verzár[3] décrit des chats privés de leurs surrénales, qu'il a pu maintenir en parfait état pendant huit mois grâce à la désoxy-corticostérone et R. Meier dans nos laboratoires de biologie réussit à faire survivre des chiens surrénalectomisés qu'il garde en excellente santé des années durant[1]. La sexualité des animaux traités paraît normale, voire accrue et les chats de Verzár[2] se sont même reproduits et ont allaité leurs petits[3]. Ces remarquables succès prouvent l'efficacité de l'hormone synthétique.

[1] Le groupe oxhydryle-3 de la substance C est en position α.

[2] F. Verzár, R. Bucher, J. C. Somogyi et H. Wirz, Helv. med. acta, Pars physiol. et pharmacol., Suppl. VI, 51 (1941) et d'autres chercheurs.

[3] F. Verzár, Schweiz. med. Wschr. *71*, 358 (1941).

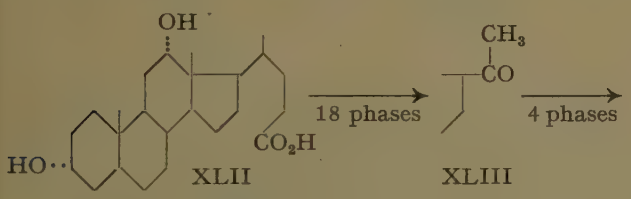
[1] Voir aussi G. W. Thorn et H. Eisenberg, Endocrinology *25*, 39 (1939); J. clin. Endocrinol. *1*, 967 (1941).

[2] F. Verzár, Helv. physiol. acta *1*, 389 (1943).

[3] Chez la femme voir P. Savy et Burthiault, J. Méd. Lyon *26*, 405 (1946).

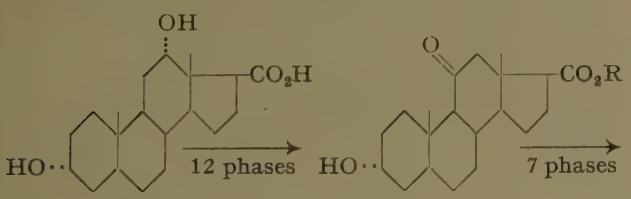
La désoxy-corticostérone, contenant trois atomes d'oxygène, remédie à 90% au moins des phénomènes carentiels. Selon des auteurs américains d'autres combinaisons, plus riches en oxygène et par conséquent plus solubles dans l'eau, seraient toutefois nécessaires aussi au bon fonctionnement de l'organisme. Pour VERZÁR[1] il s'agirait plutôt d'écarts dans leur vitesse de résorption par la paroi des cellules. Quoi qu'il en soit, un jugement définitif ne pourra être prononcé que lorsqu'on disposera en assez grandes quantités des hormones accessoires principales.

C'est donc un des premiers mérites de l'école de REICHSTEIN que d'avoir réussi au cours de ces deux dernières années la synthèse partielle des deux plus importantes substances qui accompagnent la désoxy-corticostérone: la déshydro-11-corticostérone[2] et la corticostérone[3]. L'acide désoxycholique (XLII) que l'on tire de la bile en est le point de départ. De là jusqu'à la déshydro-corticostérone (XLVII), on ne compte pas moins de 43 échelons. Le rendement final s'évalue en dixièmes pour mille. Seul un art consommé de la microchimie pouvait permettre d'atteindre au



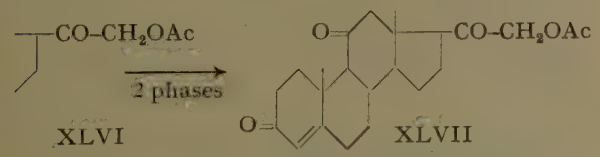
XLII XLIII

acide désoxycholique



XLIV XLV

acide étio-désoxycholique



XLVI XLVII

déshydro-11-corticostérone

but. Renonçant à l'énumération des diverses phases de la synthèse, je me bornerai ici à rappeler brièvement les 4 ou 5 principales étapes, à savoir:

	Nombre de phases
1° Dégradation de l'acide désoxycholique (XLII) en acide étio-désoxycholique (XLIV)[1], en passant par la méthyl-cétone (XLIII)	22
2° Déplacement de l'oxygène de C_{12} en C_{11} (XLV)[2,3]	12
3° Adjonction de la chaîne cétolique latérale (XLVI)[4,5]	7
4° Introduction de la double liaison dans l'anneau A en position α par rapport au groupe cétonique (XLVII)[5]	2
	43

Mentionnons que pour la première étape, on utilise le procédé classique de dégradation de WIELAND[6], basé sur la méthode de BARBIER et LOCQUIN[7], qui consiste à raccourcir la chaîne latérale successivement, atome de carbone par atome de carbone, pour aboutir à la méthyl-cétone, qui peut, à son tour, être dégradée par diverses méthodes en acide étio-désoxycholique.

7° *Nouvelle méthode de dégradation des acides cholaniques*

Nous nous étions chargés de fournir au laboratoire de REICHSTEIN les matières premières pour ses recherches, sous forme de méthyl-cétone ou d'acide étio-désoxy-cholique, en partant de l'acide désoxy-cholique. Nous nous convainquîmes alors que même en améliorant chacune des phases, la dégradation selon WIELAND de l'acide désoxy-cholique nécessiterait toujours plusieurs mois pour des charges de quelques kilos. Nous nous efforçâmes par conséquent de trouver une méthode nouvelle qui permît d'éliminer en une fois plusieurs atomes de carbone de la chaîne latérale.

Nous[8] y parvînmes en partant par exemple de la combinaison diphényl-cholénique (XLIX), un des premiers stades de la dégradation de WIELAND de l'ester désoxy-cholique (XLVIII) et en la bromant par le bromure de succinimide en position α par rapport à la double liaison, d'après un procédé donné par ZIEGLER[9]. La lumière accélère notablement la réac-

[1] F. VERZÁR, Schweiz. med. Wschr. *74*, 450 (1944).

[2] A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *26*, 747 (1943).

[3] J. VON EUW, A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *27*, 1287 (1944).

[1] W. M. HOEHN et H. L. MASON, Amer. Soc. *60*, 1493, 2824 (1938); *61*, 1614 (1939). — Voir aussi T. REICHSTEIN et E. VON ARX, Helv. chim. acta *23*, 747 (1940).

[2] A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *26*, 607 (1943). — J. VON EUW et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *29*, 654 (1946).

[3] A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *26*, 705 (1943).

[4] M. STEIGER et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *20*, 1164 (1937). — T. REICHSTEIN et H. G. FUCHS, Helv. chim. acta *23*, 658 (1940).

[5] A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta *26*, 747 (1943).

[6] H. WIELAND, O. SCHLICHTING et R. JAKOBI, Z. physiol. Chem. *161*, 80 (1926).

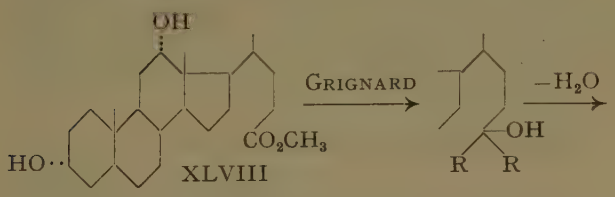
[7] PH. BARBIER et R. LOCQUIN, C. r. *156*, 1443 (1913).

[8] CH. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN et K. MIESCHER, Helv. chim. acta *27*, 1815 (1944).

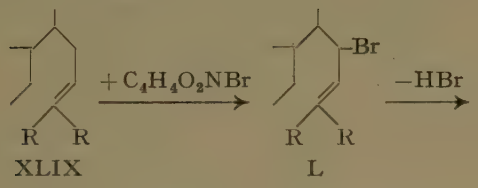
[9] K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN et E. WINKELMANN, Liebigs Ann. Chem. *551*, 80 (1942).

tion[1]. Le composé bromé en position 22 (L) perd de l'acide bromhydrique par simple chauffage déjà, avec formation d'un diène (LI), qu'on dégrade d'un coup jusqu'à la méthyl-cétone (LII), par oxydation à l'acide chromique. Nous avons appliqué cette réaction à toute une série d'acides cholaniques[2]. Elle s'effectue dans tous les cas avec la même aisance. Les rendements sont très satisfaisants. Pour la méthyl-cétone dérivant de l'acide désoxycholique par exemple, il s'élève à 35% par rapport à l'acide, tandis qu'il n'était autrefois que de 7%.

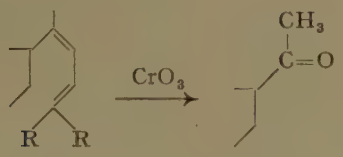
Nous[3] avons réussi tout dernièrement à obtenir de la même manière la pregnénolone et la progestérone (LIV) en partant de l'acide acétoxy-3-cholénique (LIII), un produit secondaire de l'oxydation du cholestérol[4]. Comme le montre le schème la double liaison en 5,6 doit être momentanément protégée par fixation d'un acide halogénhydrique.



ester désoxycholique



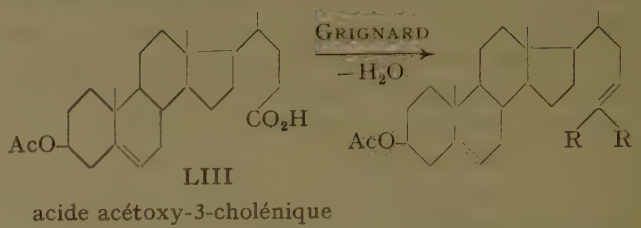
combinaison diphényl-cholénique



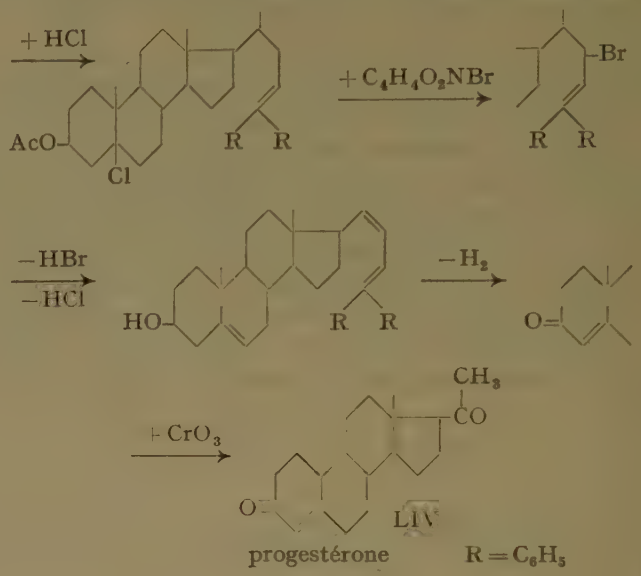
diène méthyl-cétone

$R = C_6H_5$

Une simplification semblable des trois dernières étapes de la préparation de la déshydro-corticostérone est également souhaitable. Certains résultats sont déjà acquis. On y travaille actuellement aussi bien à Bâle qu'aux Etats-Unis.



acide acétoxy-3-cholénique



progestérone $R = C_6H_5$

8° *Position stérique de la chaîne latérale des stéroïdes*

Reichstein et Sorkin[1] ont épimérisé l'acide étiodésoxy-cholanique (LV) par l'alcoolate de sodium, avec formation d'acide 17-iso (LVI). Sur la base d'essais de lactonisation (LVII) et de considérations sur des modèles stéréochimiques, ils montrent que dans l'acide normal le carboxyle-17 doit être en position cis par rapport au groupe méthyle-13 et en position trans par rapport à l'oxhydryle-12. Comme le groupe méthyle est en β, il faut considérer l'acide désoxycholique (XLII) par exemple, comme un acide $3\alpha,12\alpha$-dioxycholanique avec chaîne latérale en β. Il en va de même pour les hormones à chaînes latérales, telles que la progestérone (LVIII) et la corticostérone (LIX).

9° *Synthèse des aglycones des poisons du cœur*

Relevons encore que le développement de méthodes synthétiques de préparation de combinaisons telles que la désoxy-corticostérone a permis d'approcher le problème irrésolu jusqu'ici de la synthèse des lactones du

[1] Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 1252 (1945). — Récemment H. Schmid et P. Karrer, Helv. chim. acta *29*, 573 (1946), recommandent le peroxyde de benzoyle comme catalysateur, dans des cas semblables.

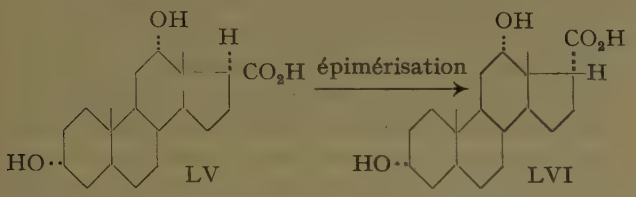
[2] Ch. Meystre et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 1497 (1945); *29*, 33 (1946). Concernant l'introduction de doubles liaisons ultérieures dans des stéroïdes par le bromure de succinimide voir aussi Ruzicka, Plattner et leurs collaborateurs, Helv. chim. acta *28*, 1360 (1945); *29*, 736 (1946).

[3] Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein et K. Miescher, Helv. chim. acta *29*, 627 (1946).

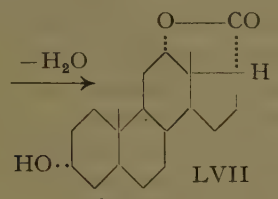
[4] L. Ruzicka et A. Wettstein, Helv. chim. acta *18*, 986 (1935).

[1] M. Sorkin et T. Reichstein (sous presse), Helv. chim. acta (1946). — Voir aussi Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki et Kd. Meier, Helv. chim. acta *29*, 942 (1946). — C. H. Carlisle et D. Crawfoot, Proc. Roy. Soc. London [A] *184*, 646 (1945). — T. F. Gallagher et W. P. Long, J. biol. Chem. *162*, 507 (1946).

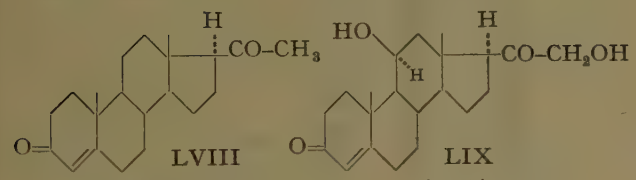
type des aglycones tonicardiaques. Cet important succès est dû à Ruzicka et Reichstein[1], qui en 1940 obtiennent une lactone analogue (LXII) en partant



acide étio-désoxycholique (ne donne pas de lactone) — acide iso-étio-désoxycholique

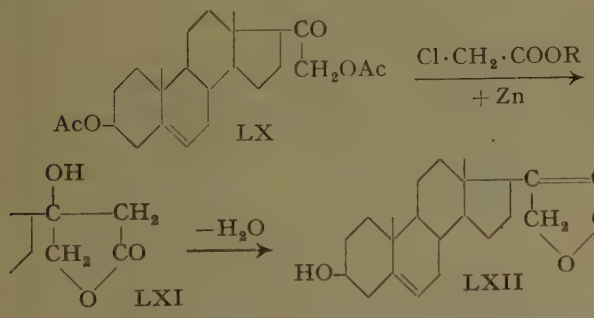


lactone iso-étio-désoxycholique



progestérone — corticostérone

du diacétate de l'oxy-21-pregnénolone (LX), en le traitant par l'ester chloracétique selon Reformatzki et en déshydratant l'oxy-lactone (LXI) ainsi formée. Ils démontrent en même temps[2] que la double liaison de l'anneau lactonique se trouve en position α,β et non β,γ comme on l'avait cru jusqu'alors.



Ces génines simples[3] ne témoignent pas d'une action prononcée; mais Ruzicka, Plattner[4] et leurs collaborateurs sont en train d'élaborer des procédé. de synthèse de génines plus riches en oxygène. Ces travaux sortant du cadre de cet exposé, il n'est pas possible de les approfondir ici.

[1] L. Ruzicka, T. Reichstein et A. Fürst, Helv. chim. acta *24*, 76 (1941).

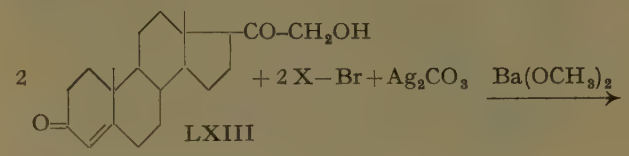
[2] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner et A. Fürst, Helv. chim. acta *24*, 716 (1941).

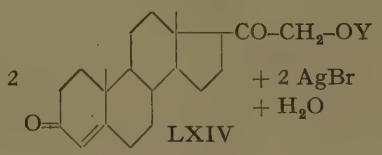
[3] Voir par exemple aussi: Helv. chim. acta *25*, 65, 79, 425, 435 (1942); *26*, 2274 (1943); *27*, 186, 793, 988, 1173, 1883 (1944); *28*, 167, 173, 389, 1044, 1049 (1945); *29*, 253, 477 (1946).

[4] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser et O. Ernst, Helv. chim. acta *29*, 248, 473, 727 (1946).

10° *Glucosides d'hormones stéroïdes*

On sait que les poisons du cœur ne sont pleinement efficaces que sous leur forme de glucosides. Ceci nous décida à préparer également les glucosides d'hormones stéroïdes[1]. A cet effet, Meystre améliora et mit au point une méthode qui nous fut très utile. Elle consiste à éliminer par distillation azéotropique l'eau qui se forme pendant la réaction de l'alcool stéroïde avec l'acétobromoglucose en présence d'oxyde ou de carbonate d'argent[2].





X = résidu d'acétylglucose Y = résidu de glucose

Nous réussîmes aussi à résoudre le délicat problème de la fabrication du glucoside de la désoxy-corticostérone (LXIV), à partir de l'hormone libre (LXIII) et même à en préparer un triglucoside[3].

Le glucoside de désoxy-corticostérone se dissout dans l'eau, en présence de glucose et d'autres solubilisants appropriés, jusqu'à 1% et au delà[3]. Sous cette forme on peut l'employer avec succès par voie parentérale. Selon des essais de R. Meier[4] une seule injection intraveineuse suffit à tirer presque instantanément des chiens surrénalectomisés de leur état de complète insuffisance. Des résultats pareils n'avaient jamais été obtenus jusqu'ici avec l'acétate de désoxy-corticostérone en solution huileuse, à cause de sa résorption trop lente.

11° *Importance du mode d'administration des hormones*

Le succès atteint avec le glucoside de la désoxy-corticostérone montre une fois de plus combien il dépend du mode et de la forme d'administration des substances actives. C'est pourquoi nous nous sommes occupés de ces problèmes d'une manière approfondie. Avant la guerre déjà, nous avions montré qu'une estérification judicieuse des hormones sexuelles — qui a conduit à l'introduction en thérapeutique des

[1] K. Miescher, Ch. Meystre et J. Heer, Helv. chim. acta *24*, 988 (1941). — K. Miescher, W. H. Fischer et Ch. Meystre, Helv. chim. acta *25*, 40 (1942). — Ch. Meystre et K. Miescher, Helv. chim. acta *27*, 1153 (1944).

[2] Ch. Meystre et K. Miescher, Helv. chim. acta *27*, 231 (1944).

[3] K. Miescher et Ch. Meystre, Helv. chim. acta *26*, 224 (1943).

[4] R. Meier, H. Gysel et R. Müller, Schweiz. med. Wschr. *74*, 93 (1944).

propionates de testostérone[1] et d'œstradiol[2] – permet de modifier l'intensité et la durée d'action des hormones par injection sous-cutanée en solution huileuse (voir les courbes fig. 1).

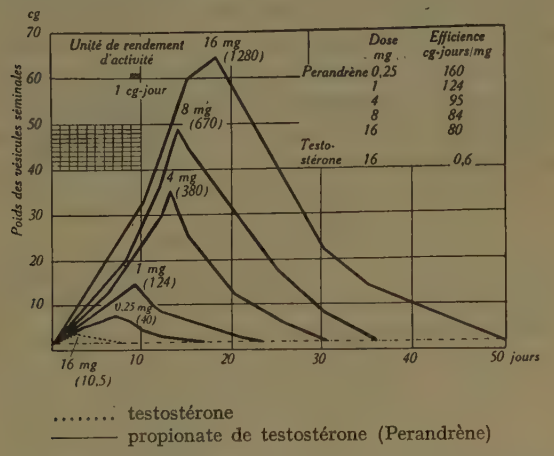


Fig. 1. Comparaison de l'action de la testostérone avec différentes doses de son propionate après une seule injection sous-cutanée de leurs solutions huileuses. Chiffres entre parenthèses: rendement d'activité en cg-jours.

La détermination quantitative selon des méthodes nouvelles[3] montre que *l'efficience*, c'est-à-dire le *rendement d'activité*, mesurée en centigrammes-jours, par unité de poids d'hormone, diminue, quand la dose augmente. Cette règle semble assez générale et il serait désirable qu'elle soit vérifiée ailleurs.

Les notions biologiques modernes de rendement d'activité et d'efficience valent pour les problèmes biologiques les plus variés et permettent par exemple de mesurer quantitativement, après application de divers médicaments, le changement temporaire de la pression sanguine (unité: mm-minutes), du taux du sucre sanguin (unité: mg%-heures), de la température du corps (unité: degrés-heures) ou du taux des corps actifs eux-mêmes (unité: mg%-heures), c'est-à-dire de la «capacité» en corps actifs du sang ou des organes.

L'action percutanée des hormones a été mise en évidence par Tschopp et Gasche[4] au cours de nombreux travaux poursuivis dans nos laboratoires de biologie. Elle ressort également des travaux de Jadassohn à Zurich[1], basés sur le simple test du mammelon de cobaye. Cet auteur montre élégamment comment on obtient un effet à distance en appliquant une solution d'hormone sur un mammelon, ce qui à dosage suffisant assure également la croissance de l'autre.

Dès avant la guerre nous avons voué une attention toute particulière à la médication hormonale par voie orale[2]. En 1942 Gasche[3] démontra la supériorité de l'administration perlinguale sur l'administration stomacale, c'est-à-dire de la résorption des hormones directement par les muqueuses buccales. Les courbes de la fig. 2 montrent l'effet sur les vésicules séminales du rat châtré de l'administration de la testostérone et de la méthyltestostérone appliquées par les deux voies. L'œstradiol donne des résultats analogues.

Depuis les essais de Deanesly et Parkes[4] on sait que l'implantation sous forme de comprimés assure une utilisation particulièrement favorable des hormones et que l'implantat fait pour ainsi dire fonction de glande artificielle. L'implantation nécessitant toute-

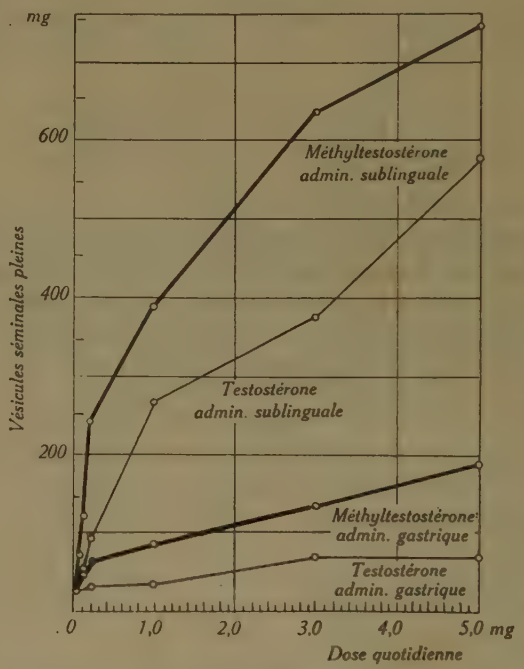


Fig. 2. Test androgène de 10 jours sur le rat châtré. Autopsie 1 jour après la dernière dose. Tracé des doses et de l'effet.

fois une intervention opératoire, nous avons cherché à la remplacer par l'injection d'une suspension cristalline[5].

[1] K. Miescher, A. Wettstein et E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. *66*, 763 (1936); Biochem. J. *30*, 1977 (1936). — L. Ruzicka et A. Wettstein, Helv. chim. acta *19*, 1141 (1936).

[2] K. Miescher, C. Scholz et E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. *67*, 268 (1937); Biochem. J. *32*, 141, 725, 1273 (1938).

[3] K. Miescher, Schweiz. med. Wschr. *68*, 1345 (1938); Helv. medica acta, Pars physiol. et pharmacol. Suppl. VI (1940). — Voir également: B. Pellmont, Schweiz. med. Wschr. *74*, 25 (1944). — B. Pellmont et R. Meier, Helv. physiol. acta *3*, C. 41 (1945). — C. Langemann, Schweiz. med. Wschr. *74*, 39 (1944).

[4] L. Ruzicka et E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. *49*, 1118 (1934). — E. Tschopp, Klin. Wschr. *14*, 1064 (1935). — K. Miescher et P. Gasche, Helv. med. acta, Pars physiol. et pharmacol. Suppl. VI, 93 (1940); Schweiz. med. Wschr. *71*, 257 (1941).

[1] Voir le résumé: W. Jadassohn et H. E. Fierz-David, Vjschr. naturf. Ges. Zürich *88*, Beiheft Nr. 1 (1943); Helv. chim. acta *27*, 1161 (1944).

[2] K. Miescher et E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. *68*, 1258 (1938).

[3] K. Miescher et P. Gasche, Schweiz. med. Wschr. *72*, 279, 490 (1942); Helv. physiol. et pharmacol. acta *1*, 287 (1943).

[4] R. Deanesly et A. S. Parkes, Chem. and Ind. *15*, 447 (1937); Lancet *235*, 605 (1938).

[5] K. Miescher, P. Gasche et H. Frey, Helv. physiol. et pharmacol. acta *2*, 515 (1944).

En choisissant des cristaux assez grands, on obtient avec le Percortène (acétate de désoxy-corticostérone) par exemple, de très remarquables résultats sur le rat surrénalectomisé (voir fig. 3). Selon R. Meier[1], la grandeur et le nombre des cristaux doivent se trouver dans un rapport déterminé pour assurer l'effet optimum. Tout en renonçant à entrer dans le détail des utilisations cliniques des différentes formes d'application des hormones, nous rappelons à ce propos les nombreux travaux de Joël, de Koller, Neuweiler, Saurer, von Wattenwyl, Wenner et d'autres, réalisés surtout dans des cliniques gynécologiques, telles que celles de Bâle, de Zurich et de Berne.

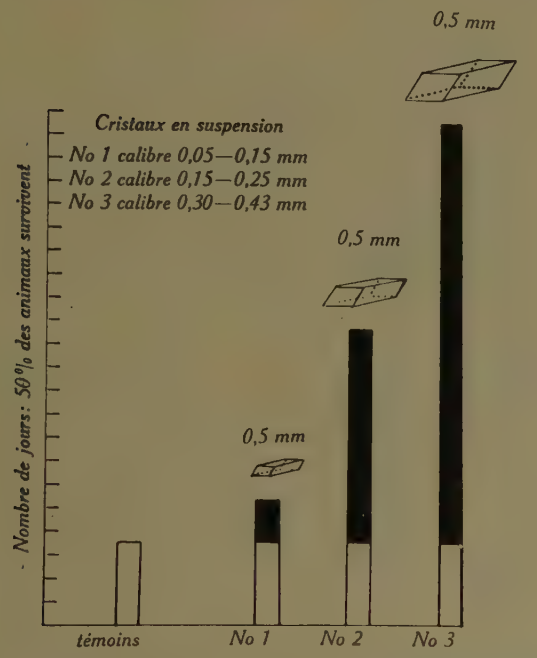
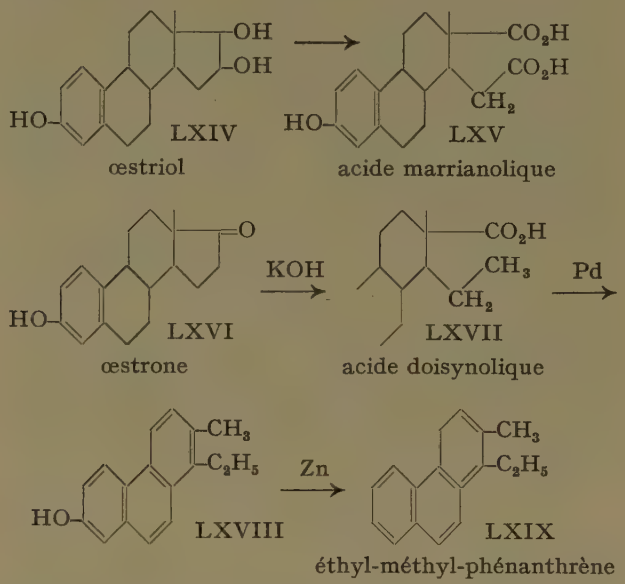


Fig. 3. *Suspension de cristaux de Percortène.* Rapport de la durée d'action avec le calibre des cristaux. Rats surrénalectomisés: dose unique de 5 mg.
(En ordonnées: un trait = 2 jours)

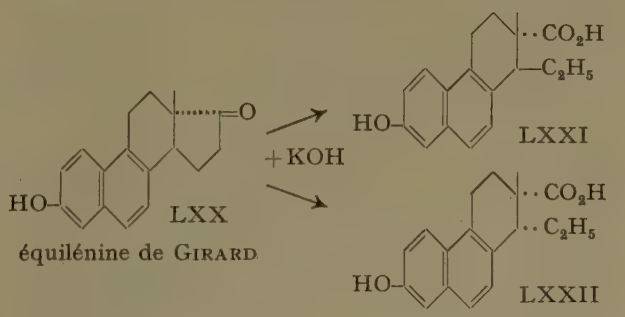
12° *Les acides doisynoliques œstrogènes*

Pour terminer, nous exposerons brièvent les travaux qui ont particulièrement occupé nos laboratoires au cours de ces dernières années. En 1929 Doisy ainsi que Butenandt découvraient l'œstrone et Marrian l'œstriol en 1930. Pour en établir la constitution, on essayait aussitôt d'ouvrir le cycle pentagonal oxygéné. C'est ainsi que par oxydation de l'œstriol (LXIV) Marrian[2] obtenait un acide dicarboxylique (LXV) que nous avons appelé acide marrianolique; Doisy[3] pour sa part, parvenait par fusion alcaline de l'œstrone (LXVI) à un acide monocarboxylique, dont la constitution resta inconnue. Une forte action œstrogène, même par voie buccale, était d'abord affirmée, puis niée[1].

Nous avons repris l'étude de cet acide auquel nous avons donné le nom d'acide doisynolique[2]. Il se révèle en effet, contrairement à l'acide dicarboxylique, doué de propriétés œstrogènes très intenses. Heer[3] en établit la constitution (LXVII) en le transformant en éthyl-1-méthyl-2-phénanthrène (LXIX) par déshydrogénation, décarboxylation et réduction à la poudre de zinc.



Hohlweg et Inhoffen[4] appliquant dès 1937 le procédé de Doisy à l'équilénine (LXX), découverte par Girard dans l'urine de la jument gravide, obtiennent un acide brut, également actif par voie buccale, auquel toutefois ils attribuent une constitution erronnée.



[1] R. Meier, P. Gasche et H. Frey, Schweiz. med. Wschr. *76*, 107 (1946).

[2] G. F. Marrian et G. Haslewood, J. Soc. chem. Ind. *51 II*, 279 T (1932). — Voir aussi D. W. MacCorquodale, S. A. Thayer et E. A. Doisy, J. biol. Chem. *99*, 327 (1933).

[3] D. W. MacCorquodale, L. Lewin, S. A. Thayer et E. A. Doisy, J. biol. Chem. *101*, 753 (1933). — Voir aussi: H. A. Weidlich, Thèse, Göttingen 1934.

[1] S. A. Thayer, D. W. MacCorquodale et E. A. Doisy, J. Pharmacol. exp. Therap. *59*, 48 (1937).

[2] K. Miescher, Helv. chim. acta *27*, 1727 (1944).

[3] J. Heer et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 156 (1945).

[4] Schering AG., Berlin (W. Hohlweg et H. H. Inhoffen), DRP. 705862 (1937) et DRP. 719572 (1939).

Heer[1] montra qu'en réalité la fusion à la potasse caustique de l'équilénine mène à deux acides monocarboxyliques α et β (LXXI et LXXII) diastéréoisomères. L'isomère dextrogyre est inefficace, alors que le lévogyre s'est révélé extrêmement actif sur le rat. En fait il l'est 25 fois plus que le produit brut de Hohlweg et Inhoffen, qui n'en contenait que quelques pour-cent.

Il est surprenant de constater que l'activité de notre acide bisdéshydro-doisynolique (voir le tableau 2) se manifeste aussi bien par voie buccale que par voie parentérale[2]. En outre son action plus durable que celle des hormones connues permet, dans les tests usuels, de renoncer aux applications répétées.

Le fait que l'acide bisdéshydro-doisynolique, dérivé de l'équilénine, peut être préparé par synthèse totale est particulièrement important. La belle synthèse de l'équilénine de Bachmann, chimiste d'origine suisse fixé aux Etats-Unis, nous avait apporté une contribution préliminaire très précieuse.

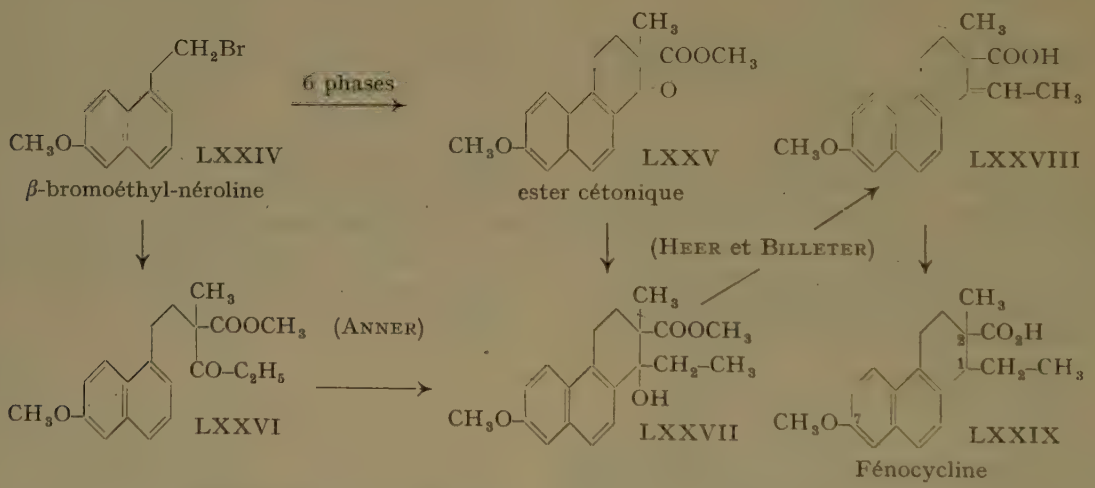
Notre synthèse part comme celle de Bachmann de l'ester cétonique LXXV et aboutit en 3 réactions à l'éther méthylique de l'acide bisdéshydro-doisynolique (LXXIX), dont on coupe facilement le groupe méthoxyle. Réalisée par Heer et Billeter[3] elle nécessite 9 échelons à compter depuis la β-bromoéthyl-néroline (LXXIV), produit initial de la préparation de le racémate actif au moyen des esters menthyliques des 2 antipodes dont l'un est identique à l'acide actif, si l'on veut «naturel», dérivé de l'équilénine.

Tableau 2

Seuils d'action dans le test de l'œstre (ratte)

	voie sous-cutanée	voie buccale
	γ	γ
Acide *n*-bisdéshydro-doisynolique lévogyre (sel de Na) ...	0,05–0,07	0,05–0,07
Acide *n*-bisdéshydro-doisynolique racémique (sel de Na) ..	0,1 –0,15	0,1 –0,15
Ether méthylique (Fénocycline, sel de Na)	0,1 –0,15	0,1–0,2
Ester méthylique	0,3	0,3–0,5
Acide *iso*-bisdéshydro-doisynolique racémique, (sel de Na).	> 100	—
Acide doisynolique (dérivé de l'œstrone ou de l'œstradiol) .	0,7–1,0	1,5
Œstrone	0,7[1]	20–30
Œstradiol	0,3–0,4[1]	20–30
Diéthyl-stilboestrol	0,3–0,4[1]	0,7–1,0

Anner, Billeter et Heer[2] ont préparé un grand nombre d'homologues et d'analogues de l'acide bisdéshydro-doisynolique. L'activité œstrogène d'aucun d'entre eux ne dépasse celle de «l'acide naturel», bien que celle de quelques-uns s'en approche. La forte



LXXIX, tandis qu'Anner[4] ramène le chemin de LXXIV à LXXIX à 4 étapes seulement.

On obtient l'acide actif sous forme d'un racémate, possédant la moitié de l'activité de l'acide lévogyre que donne l'équilénine. Rometsch[5] réussit à séparer activité de certains éthers méthyliques en position 7 est frappante. L'éther méthylique de l'acide *n*-bisdéshydro-doisynolique racémique (LXXIX) vient d'être introduit en thérapeutique sous le nom de «Fénocycline».

L'activité très intense de la Fénocycline par voie buccale permit à Tschopp[3] de déterminer sa répar-

[1] J. Heer, J. R. Billeter et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 991 (1945).

[2] E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. *74*, 1310 (1944). — R. Wenner et C. A. Joël, Exper. *1*, 23, 68 (1945). — E. Tschopp, Actes Soc. helv. Sci. nat., 125e session ann. 207 (1945).

[3] J. Heer, J. R. Billeter et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 1342 (1945).

[4] G. Anner et K. Miescher, Helv. chim. acta *29*, 586 (1946).

[5] R. Rometsch et K. Miescher, Helv. chim. acta *29* (1946) (sous presse).

[1] Doses appliquées par moitiés en 2 jours consécutifs. Les autres doses ont été administrées en 1 fois.

[2] J. Heer et K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 1506 (1945). — G. Anner et K. Miescher, Helv. chim. acta *29*, 586 (1946). — J. R. Billeter et K. Miescher, Helv. chim. acta *29*, 859 (1946). — G. Anner, J. Heer et K. Miescher, Helv. chim. acta *29* (1946) (sous presse).

[3] E. Tschopp, Helv. physiol. et pharmacol. acta *4*, 271 (1946).

tition dans le corps en ajoutant à la nourriture de rattes châtrées les organes d'animaux préalablement traités. Il est intéressant de remarquer qu'indépendamment du mode d'administration, la concentration est la plus forte dans la paroi intestinale et qu'elle diminue de la façon suivante: foie, utérus[1], muscles, cœur, graisse, peau, rate, cerveau.

13° *De l'action des hormones*

Le vieux problème des relations de la constitution et de l'action nous place toujours encore devant les mêmes inconnues. La permanence de propriétés œstrogènes malgré des substituants aussi variés que les groupements cétophénoliques, oxyphénoliques ou dioxy-phénoliques des hormones naturelles, que les groupements diphénoliques des composés du genre du stilboestrol ou que les groupements phénol-carboxyliques ou carboxyliques seulement des acides de la série doisynolique a de quoi surprendre, quand on songe, qu'une petite modification stérique peut suffir à faire disparaître toute activité. Il se pourrait que certaines conditions d'ordre spatial, telles que la disposition réciproque ou la distance des substituants, soient plus déterminantes que leur nature même.

Mais pourquoi les hormones mâles sont-elles tellement plus difficiles à contrefaire que les hormones femelles? Nous l'ignorons. Peut-être l'étonnante diversité des stéroïdes — on en a identifié près de 90 dans les organismes animaux — nous aidera-t-elle à résoudre ces problèmes.

Pour illustrer l'action spécifique de certains corps naturels E. Fischer a proposé l'image si parlante de la clef qui doit correspondre au trou de la serrure. S'il importait jusqu'à maintenant de trouver les clefs, les divers principes agissants, l'avenir mettra de plus en plus l'accent sur la variété des serrures, c'est-à-dire sur les tissus et leurs cellules, en étudiant les causes de leurs réactions spécifiques.

L'influence de la testostérone par exemple ne s'exerce pas sur les vésicules séminales et la prostate seulement, mais sur bien d'autres organes et s'étend jusqu'au psychisme, dominant ainsi la totalité du caractère masculin. Comment se fait-il qu'une clef si semblable, l'œstrone par exemple, ouvre des serrures si différentes, nous ne saurions y répondre.

Pour la première fois Verzár[2] à Bâle parvint à rendre compréhensible le mécanisme de l'action d'une hormone. Il conclut de multiples expériences que les hormones cortico-surrénales interviennent dans des processus métaboliques où des esters phosphoriques entrent en jeu. Ces hormones activeraient en particulier la phosphorylation du glycogène dans le muscle, grâce à leur groupe cétolique peut-être[1], qui agirait comme transmetteur d'acide phosphorique. La théorie de Verzár a l'avantage d'embrasser les divers troubles des métabolismes du sodium et du potassium, de l'économie de l'eau, de la résorption, du transport des graisses ainsi que l'adynamie.

Son intérêt réside dans le fait qu'elle considère la désoxy-corticostérone comme un activateur (de la phosphatase?) et qu'elle rapproche ainsi cette hormone des vitamines et des ferments.

Du reste des questions semblables se posent aussi bien en endocrinologie qu'en génétique. On y connaît tout une série d'inducteurs et de déterminateurs, sous l'influence desquels les tissus s'organisent comme par enchantement et d'une manière parfaitement harmonieuse[2]. Leur réponse spécifique et coordonnée à toutes sortes d'activateurs soulève des problèmes dont la solution définitive exigera le travail et le génie de toute une époque.

Summary

(1) Before the war, Switzerland was already one of the most important centers of research on steroid hormones (Zurich and Basle). Since then progress in several fields has been made here.

(2) Of the homologues and analoga of the hormones especially the D-homo-hormones, 21-methyl-progesterone, several dehydro-progesterones and an epimere of estriol showed activity.

(3) Extraction experiments led to the isolation, amongst others, of testosterone from horses' testicles and of pregnenolone from hogs' testicles.

(4) From the testicles of hogs two Δ^{16}-3-hydroxy-androstenes were isolated. In their odourous properties and also chemically they are closely related to the natural sex perfume cibetone.

(5) Colour reactions of the steroids, for instance for pseudo-androstene, led to new outlooks on the theoretical connection between structure and colour.

(6) Work on the adrenal hormones reached another high-point with the partial synthesis of corticosterone and dehydro-corticosterone from bile acids.

(7) A new degradation method of the bile acids, involving a di-ene stage, facilitated the synthesis of the adrenal hormones and led to a new progesterone synthesis.

(8) The β-position of the side chain in natural steroids was proven.

(9) The previous synthesis of desoxy-corticosterone made the synthetic preparation of the cardiac aglucones possible.

(10) By applying an improved method for preparing glucosides, desoxy-corticosterone glucoside was obtained,

[1] R. Meier et E. Tschopp, Exper. *2*, 141 (1946). — Voir aussi P. et R. Daudel, M. Berger, Ng. Ph. Buu-Hoï et A. Lacassagne, Exper. *2*, 107 (1946).

[2] Voir F. Verzár, Schweiz. med. Wschr. *74*, 253 (1944). Voir aussi F. Verzár, Die Funktion der Nebennierenrinde, B. Schwabe & Co., Editeurs, Bâle 1939.

[1] M. Steiger et T. Reichstein, Helv. chim. acta *20*, 1170 (1937).

[2] Voir F. E. Lehmann, Einführung in die physiologische Embryologie, Editions Birkhäuser, Bâle 1945, 6me partie, p. 363 sqq., et J. Brachet, Embryologie chimique, Masson et Cie, Editeurs, Paris, et Editions Desoer, Liége.

which can bring immediate relief to cases of high adrenal insufficiency.

(11) The effect of hormones depends largely on the way of their administration. Newly introduced biological units allow exact quantitative comparison of the "output of activity" and the "efficiency coefficient". The application of hormones (peroral, perlingual, or subcutaneous as crystal suspensions) was successfully studied.

(12) The alkali fusion of estrogenes such as estrone and equilenine yielded doisynolic acid and bisdehydro-doisynolic acid of high estrogene activity, also when applied perorally. The elucidation of their structure led to the total synthesis of bisdehydro-doisynolic acid.

(13) The question of specificity of active substances leads to the problem of the specific reactivity of definite cell groups. The cortical hormones seem to play the role of promoters.

Position Effect and the Theory of the Corpuscular Gene

By RICHARD B. GOLDSCHMIDT, Berkeley

Position Effect versus Classical Theory of the Gene

It is our considered opinion that a single explanation must embrace position effect and point-mutation, an explanation which must take care of all the basic facts of both phenomena, viz.:

(1) The fact that the production of chromosome rearrangements by radiation follows the same dosage law as the production of point-mutation.

(2) The fact that in such experiments with X-rays (not neutrons) the seriation is found: two hits (or more) give large rearrangements with at least two distant breaks; one hit may produce small rearrangements or point-mutations. Ultraviolet radiation produces almost exclusively point-mutation though it also produces breaks (only the former radiations are supposed to act via ionization).

(3) The fact that the phenotype of a position effect is the same or nearly the same (multiple allele) as that of one or more point-mutants in a nearby region of the chromosome.

(4) The fact that position effects and point-mutants of the same region act as alleles.

(5) The fact that all types of mutant action are known also as position effect, i.e., dominance, recessiveness, homozygous lethality, modifier action, dominance modification, multiple allelism and subjection to selection in the case of invisible effect.

(6) The fact that in certain regions position effect may be overlapping between two loci of point-mutation.

(7) The fact that, in properly studied cases, a point-mutant is located in a small chromosome segment within which rearrangement breaks give the position effect, though in some cases it is claimed that only one definite interval between two bands can produce the effect.

(8) The fact that sometimes breaks within a proper region do not produce position effects.

(9) The fact that sometimes the position effect is found with breaks very distant from the locus.

(10) The fact that the last feature seems characteristic for those rearrangements with a second break in the heterochromatin, and that other special effects of heterochromatic neighborhood (mottling) are known.

It is obvious that the simplest and most logical interpretation of points 1 to 5 is the assumption that point-mutants are also position effects, i.e., invisible rearrangements within a so-called locus, the smallest visible size of which is a single band in a salivary chromosome. Actually, MULLER and PROKOFIEVA (1935) had considered this interpretation but had rejected it because they thought that evolution needs the old concept of the gene (see below). The present author has since repeatedly tried to show that such an interpretation of mutation is unavoidable. The facts mentioned as points 6 to 10 require, in addition, the assumption that the properties attributed to a corpuscular gene or gene molecule are actually those of small chromosome segments which function differently when the order of their architecture is changed, i.e., visible change of order = position effect, invisible change of order = point-mutation. Furthermore, the existence of such an architectural mutant effect neither presupposes nor proves the existence of a not mutated gene in the same segment. (Most geneticists speak loosely of the demonstration of a gene, when only a mutant locus has been found.)

Let us discuss briefly these points. It might be stated first that there has been much misunderstanding of our conclusions. There is, of course, no doubt that the chromosome has a serial structure and that localized changes of this structure, the mutant loci, can be located by the cross-over method. There is no doubt either that these localized conditions of change can be handled descriptively as separate units, the mutant

locus or gene, and that for all descriptive purposes the extrapolation can be made that at the normal locus a normal gene exists. Further, there can be no doubt that almost all genetical facts can be described in terms of corpuscular genes, and that a geneticist who is not interested in the question of what a gene is may work successfully all his life long without questioning the theory of the corpuscular gene. In the same way (repeating a comparison used above), a chemist can describe and handle almost all the content of chemistry with valences represented as one or more dashes between atoms. But when he wants to know what valence is, he has to use the tool of quantum mechanics which the ordinary chemist does not need in his work. Similarly, the concept of the corpuscular gene comes under scrutiny only when the problem of the nature of the gene and the explanation of mutation and position effect is attacked.

Let us first consider the facts in favor of the existence of the normal gene as a partner of the mutant locus. Experimental genetics informs us that the mutant loci represent the smallest sections of a chromosome which, if changed by mutation, can be recognized as located between two possible cross-over breaks. By deficiency tests the locus may be narrowed down to a single salivary-gland chromosome band. But only very few cases are known in which two adjacent bands contain different mutants and these are most probably interpreted correctly as repeats of the same band and locus (see SCHULTZ and CURRY[1], 1941, LEWIS[2], 1945). In chromosome regions which have been studied in detail such as the left end of the first chromosome, a number of bands are located between those bands which are assumed to contain the mutant loci. Together they constitute the sections in which breaks produce position effect. It is not known whether cross-over breaks can occur anywhere within such a section, as there is no method of discovering such breaks except by crossing-over between two loci. (Unequal crossing-over would furnish such a method.) Therefore the entire section of the chromosome which includes two known neighboring loci represents two "genes," because they can only be defined by cross-over breaks. We have seen such sections overlap in position effects, a fact which probably is responsible for the statement by DEMEREC[3] (1941) that the gene need not necessarily have definite boundaries.

As a normal section of the homologous chromosome can be inserted via double crossing-over between two mutated ones, the size of this section can give information about the minimum size possible for normal action. But whereas a double cross-over between three loci located in three adjacent bands, which would be needed to put one normal between two mutant loci in such a chain, could occur only with an infinitely small probability and therefore has not been found, we do not know in any case that the action of the normal allele is confined to a definite section which can be called a gene. Even the best duplication breaks known in the tip of the X-chromosome do not narrow down the size of a normal "gene" below that of the previously discussed sections in which breaks produce position effect. Actually, the overlapping sections of the position effect are in favor of the assumption that the normal action is not the function of a "gene" but of a segment of undefined length (possibly of tapering size). (Compare DEMEREC's conclusion that the gene need, not necessarily have definite limits, which says more or less the same thing but within the limits of the theory of the gene.)

Thus, the only apparent proof of the extrapolation that a mutant locus has as a corollary a normal gene is found in the existence of the covering effect of a duplication for homozygous recessive mutants present in the same section of a pair of homologues. As a rule this covering effect is a fact. But there are a number of loci known in which this covering does not occur. The usual interpretation in this case is that, occasionally, two recessives are dominant over the dominant allele. But if the first case is described as covering, then the second one is a failure of covering which might have many causes—among them also the nonexistence of the normal gene. We point here also to the facts reported above, that breaks in a duplicated piece near a definite locus change the covering action "by a position effect" (SIVERTZOFF-DOBZHANSKY and DOBZHANSKY, etc.). They expressly stated that this interference with the covering effect takes place only when the break of the duplication lies near the locus to be covered. The fact is described as a position effect, I suppose a kind of Dubinin effect. Is it not preferable to conclude that it is not the normal gene which is affected in the covering effect but that a chromosomal section of some length on both sides of the assumed locus (possibly tapering off in action) does not act or does not act completely as a dominant if curtailed by a rearrangement?

It may be added that a similar situation exists also in a somewhat different case. A deficiency opposite a recessive mutant gives the haploid effect, usually with exaggeration of the mutant phenotype. If a duplication is added, the phenotype is normal. But in one such case (GOLDSCHMIDT[1], 1945, p. 392) I found that the duplication covered some of the silver alleles but did not cover one of the silver alleles. Possibly comparable facts were found by DEMEREC and HOOVER (1936).

[1] J. SCHULTZ and V. CURRY, Carnegie Inst. Wash. Yearbook *40*, 282–287 (1941).

[2] E. B. LEWIS, Genetics *30*, 137–166 (1945).

[3] M. DEMEREC, Univ. Pennsylvania Bicent. Conference, 1–11 (1941).

[1] R. GOLDSCHMIDT, Univ. Cal. Publ. Zool. *49*, 291–550 (1945).

A powerful argument in favor of our point of view can be derived from the interesting most recent results of STERN[1] (1946), which I think to be closely related to the facts just mentioned. The mutant c. i. (cubitus interruptus) in the fourth chromosome produces a gap in a wing vein. If the normal locus is translocated to another place the heterozygote $+^{ci}$ transl→/ci appears in different cases either as an intermediate between c.i./c.i. and c.i./+ or even more extreme than c.i./c.i. As such exaggeration is characteristic of the deficiency (−/c.i.) the normal locus in the wrong position has, in my opinion, not acted at all. In other words the +locus fails to cover or only partly covers c.i. in the heterozygote, the degree of coverage depending on the different translocations. The phenotype of the combination c.i./c.i. plus the translocation which gave the exaggeration is more normal than $+^{ci}$ transl→/ci as would be expected in my interpretation.

There is one group of recently much discussed facts which might be considered by some geneticists as a proof of the existence of the normal allele as a distinct body, i.e., a corpuscular gene. It has been known for a long time that the action of genic material must be visualized—aside from its autocatalytic property (HAGEDOORN, 1901)—as catalyzing chains of reactions of definite velocity which finally lead to the production of the hormones of differentiation (which include genuine hormones, organizers, determining stuffs, specific enzymes, etc.). This conclusion had been derived (GOLDSCHMIDT 1916, 1917, 1920) by comparing genetic and embryological facts concerning pigmentation in caterpillars and concerning sex-determination by analysis of intersexuality. It is obvious that in all cases of determination of morphogenetic processes there is very little possibility of determining the chemical nature of the decisive products or of intermediate stages of the chains of reaction. Only in one case has such been claimed and, interestingly enough, one in which the genetical setting closely parallels that of the situation from which the generalization originally was derived (intersexuality in *Lymantria* based upon different valencies of the balanced female and male sex determiners). I refer to MOEWUS and KUHN's work (see 1941[2]) on *Chlamydomonas* and its sex determiners of different valency (applied to conditions of protista, our general idea has also been termed by HARTMANN relative sexuality). If this much-discussed work is correct, these sex determiners control by their balance and valencies the ratio of the cis- and trans-isomeres of crocetin dimethyl ester which is responsible for sexuality (which includes its morphology and physiology).

Otherwise, as far as I am aware, chemically definable reactions controlled by mutant loci have been analyzed only for cases in which the end-product was obviously a chemical change (as opposed to morphological change) e. g., abnormalities of metabolism (alcaptonuria, GARROD), changes in oxydizing enzymes and chromogens (rodents' pigment ONSLOW, DANNEEL, school of WRIGHT) changes in anthocyanin, and other plant pigments (WHELDALE, school of HALDANE and others), in precursors of eye pigments of insects (schools of KÜHN, BEADLE-EPHRUSSI and KIKKAWA), and in failures of synthesis of necessary vitamins and amino acids in fungi, especially *Neurospora* (BEADLE; see last review by BEADLE[1], 1945). As the results of this important work show that in most cases a mutant blocks one definite step, and different mutants different steps, in a chain of synthesis or hydrolysis, BEADLE has concluded that the normal gene is responsible for the specific catalyzer of the respective step and that thus a one-one relation exists for each catalyzer to one gene. If this conclusion were valid it could be classed as a proof of the existence of the normal gene.

With due admiration for the work under discussion, I cannot consider the conclusion as established. The reasons are the following:

(1) The fact that a mutant has a definite effect does not give us any information about the normal chromosome except that a local change interferes with the normal action. The assumption that the latter is based upon a definite unit, a gene with that normal function, is a possible but not necessary extrapolation. If I stop the A string of a violin about an inch from the base, the tone C is produced by the string. This does not mean that the string has a $+^{C}$ body at the point which, when stopped, becomes C.

(2) It remains to be seen whether different loci will be found affecting one and the same step in a reaction, as might be expected from genetical facts. Such an occurrence has been claimed by KIKKAWA[2] (1938) for insect eye colors. I realize that, in the case of only a few such loci, an interpretation in terms of BEADLE's theory would still be possible. (Genetically controlled serological specificity has specific aspects not typical for other loci. The facts seem to be compatible with the classic as well as with my interpretation; see STURTEVANT[3], 1944, and EMERSON[4], 1945.)

(3) Mutants have been found which block a definite step of synthesis in the usual way, but only at one temperature; at another temperature the synthesis takes place (school of BEADLE). This cannot be fitted simply into the one-one relation idea.

(4) Many facts of physiological genetics, though relating to unknown reactions controlling morpho-

[1] C. STERN, Rec. Genet. Soc. Amer. *14*, 62 (1946).
[2] F. MOEWUS, see Ergebn. Biol. *18*, 287 (1941).

[1] G. W. BEADLE, Chem. Reviews *37*, 1–96 (1945).
[2] H. KIKKAWA, Genetics *20*, 458–516 (1938).
[3] A. H. STURTEVANT, Proc. nat. Acad. Sci. *30*, 176–178 (1944).
[4] S. EMERSON, Ann. Missouri Bot. Gard. *32*, 243–249 (1945).

genesis, point out that such results as those mentioned in point 3 are very frequent, e.g., the mutant vg (vestigial) produces vestigial wings but, at high temperatures the wings are normal; in other cases, low temperature or moisture may be the controlling agency. Whatever the reaction involved in all these cases might be, it certainly is impossible that a one-one relation between a locus and the production or not production of a specific catalyzer is involved. Actually, the known facts point out that it is not the production or non-production of a specific catalyzer but a series of concomitant and necessary conditions which are controlled in such cases, e.g., concentration or quantity of substance, threshold of action on morphogenesis, time of action in relation to other morphogenetic processes, conditions of the substrate, etc., as frequently stressed by the present author.

(5) Exactly the same conclusion must be derived from the phenomenon of phenocopy (GOLDSCHMIDT, 1929, 1935[1], and many followers) which I consider to be the basic fact of physiological genetics in regard to morphogenesis. It is proven that in *Drosophila* the phenotype of probably any known morphological mutant, even the most aberrant ones, can be produced as a modification by action of heat, cold, poison or radiations during sensitive periods in development. It is easily conceivable how this can be accomplished by changing rates and timing of developmental processes. From this it might be concluded that the mutant locus, the visible effect of which is copied, acts in a similar way. (See the discussion concerning the absence of phenocopies of qualitative chemical properties in GOLDSCHMIDT, 1945, and HENKE[2] *et al.* (1941) and MA's work (1941, 1943[3]) on the time relations between the sensitive periods for production of phenocopies and the embryological determination of mutants.)

Thus, whereas the one-one relation between the mutant locus and an enzyme for a definite step in a reaction is proven for certain cases, but does not seem to apply to the most important genetical feature, determination of morphogenesis, I am loath to accept the extrapolation upon the normal gene and, therefore, do not consider this body of facts to constitute a proof for the existence of the corpuscular gene. Thus, we conclude that there is no real obstacle to the abandoning of the theory of the corpuscular gene if a theory of the position effect requires it.

Deliberations of the type just presented have led me to develop on different occasions the idea that in spite of the serial differentiation of the chromosome and the existence of mutant loci a corpuscular gene, so useful for descriptive purposes, does not actually exist. The general tenor of my ideas is that point-mutants are the result of rearrangements, just as are position effects, and that therefore the mutant action of a segment of a chromosome is in all cases the result of a structural change along the chromosome, an architectural change as opposed to a chemical change in a side-chain or a change of stereoisomeric type within a gene molecule. If this is true, there must be possible changes of activity as the result of structural changes involving segments of different size in the chromosome, which again leads to the idea that in the normal chromosome it is not a string of individual sections, genes, which individually produce the genic reactions, but that sections of any size, from the smallest parts up to a whole chromosome, may be the active units at one or another time (hierarchy).

It is very unfortunate that the chemistry of the chromosome is, thus far, of no help in solving these problems. Actually in this field the geneticist and cytologist are more advanced than the chemist. The serial structure of no single chain molecule of protein is completely known and no generally accepted theory of how such a chain is synthesized exists. But both in serial structure and in regard to synthesis the chromosome, a giant in comparison with the longest known chain molecules, copies the features of a single molecule. We know that the chromosome has an orderly serial structure, and that it reproduces itself as a unit, i.e., that it somehow synthesizes its like in a way which cannot be conceived otherwise than as building up a copy from point to point. Actually the chemists (e.g., BERGMANN) hat to use a similar model to visualize the synthesis of a protein chain molecule, and the problem has been repeatedly discussed with reference to the chromosome and the gene (e.g., DELBRÜCK[1], 1941, GULICK[2], 1944). Recent developments in the ideas concerning antigen-antibody relations as surface copies and templates have also been discussed as probable solutions for biological syntheses as well as for the reproduction of the genic material (see PAULING and DELBRÜCK[3], 1940, EMERSON[4], 1945). As these more recent ideas can be applied to any conception of the architecture of the genic material, with or without genes, we do not need to discuss them further.

Returning to the protein molecule, it is of course very small in comparison with a stretched chromosome, and chemical information on the super-molecular level refers only to fibres involving one single protein. A chromosome certainly behaves like a fibre (leaving out of consideration the relation to nucleic acid), but it must be a type of fibre which is composed of numerous dif-

[1] See R. GOLDSCHMIDT, J. exp. Zool. *100*, 193–201 (1945).

[2] K. E. HENKE, VON FINK and S.-Y. MA, Ztschr. Ind. Abstl. *79*, 267–316 (1941).

[3] S.-Y. MA, Roux Arch. *142*, 508–618 (1943).

[1] T. DELBRÜCK, Cold Spring Harbor Symposia *9*, 122–126 (1941).

[2] A. GULICK, Adv. Enzymol. *4*, 1–39 (1944).

[3] C. D. H. PAULING and M. DELBRÜCK, Science *92*, 77–79 (1940).

[4] S. EMERSON, Ann. Missouri Bot. Gard. *32*, 243–249 (1945).

ferent protein chains associated end to end in a definite and orderly pattern, imitating, as it were, the longitudinal pattern of amino acids and prosthetic groups within a protein molecule. The chemists inform us that it is impossible to divide a protein molecule into two or more indentical pieces. The same is true for a chromosome. Other comparisons might be made, e.g., the constant distance of residues in a molecular chain and, on the chromosomal level, the rather constant distance between two chromomeres, i.e., thymonucleic acid aggregation to protein. As far as I am aware, no such types of macromolecular aggregates have been studied (SZENT-GYÖRGYI's[1], 1941) association of macromolecules might belong here) and therefore the geneticist must form his ideas in the hope of future chemical information which might give a positive meaning to what I have called the hierarchy of action. (LONDON's work on chemical differences based upon the distributions of active groups might one day come into play.)

At this point a word should be said about another problem which thus far has not been solved, though its solution is required for a full understanding of the problems under discussion. I mean the respective roles of the thymonucleic acid and the protein fibre in the genic action of the chromosome. It has been generally assumed that this action resides in the proteinic component of the chromosome (see, e.g., DARLINGTON[2] 1942). But a number of facts seem to indicate that the genic action requires some interaction of both components, e.g., the maximum mutation frequency caused by ultraviolet radiation is found at the wave length absorbed by nucleic acid (KNAPP; STADLER); the virus molecule of tobacco mosaic is a nucleoprotein (STANLEY); work on bacteria (AVERY, MCLEOD, and MCCARTY[3], 1944) showing that it is the specificity of thymonucleic acid, which produces "mutation" of pneumococcus strains to its own type. It is probably also significant that the polymerized molecule of thymonucleic acid is split into smaller units by the action of X-rays (WEGMÜLLER[4], 1942). The same is claimed for ultraviolet rays. (The claim of SCHULTZ[5] (1941) to have shown a change in the quantity of nucleic acid at the mutated white locus has thus far not been confirmed.) It seems hardly possible that final ideas can be formed before a decision has been reached on the genic properties of the protein and the attached nucleinic acid as well severally as in interaction.

One of the great difficulties of the theory of the gene is the fact that the mutant locus again reproduces its kind faithfully and that therefore the assumed chemical change within the gene does not change the ability of the molecule to synthesize or model its own copy. This ability practically restricts the possibility of mutation to stereoisomeric changes, or surface changes according to the new viewpoints. GULICK[1] (1944) actually demanded that all active groups of a gene must occupy its surface. There is, of course, no difficulty of any kind if only changes of order at a supermolecular level are involved in mutation. Thus we realize that much factual knowledge is still missing. Any theory of the chromosome and its genic action is therefore provisional.

Let us now look at a possible model of a chromosome and the relation of mutation to position effect as we see it. The smallest visible chromosome segment, i.e. a single band in a salivary chromosome, must be a chain of different protein molecules arranged in a definite order, say $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \zeta$. It has been shown (KODANI[2], 1942, GOLDSCHMIDT and KODANI, 1942[3]) that after treatment of salivary chromosomes with urea the single band appears as a coil to which are attached nucleoproteinic bulb-like bodies which we called perultimate chromomeres. A point-mutant would be a change in the order of the perultimate chromomeres including deletions of members of the series. Thus it is a position effect on the smallest scale. The next larger segment is the type of chromosome section discussed above, within which rearrangements give the typical position effects. If we call the supermolecular group α—ζ just mentioned *a*, the chromosome section under discussion would be *abcdef*. Changes or interruptions of this order would result in the typical position effect, the phenotype of which is identical with the phenotype of one or the other of its constituents if rearranged on the next lower level. In most cases the position effect is not produced by a rearrangement within the section, as would happen in the case of very small rearrangements, but by breaks which change the series *abcde* to *abxyz* etc. It can be visualized that some such new seriations may be of such a nature as to resemble the original composition *abcde*, and therefore the rearrangement would have no position effect. It is further possible that *b* or *c* as well as *a* might be composed of $\alpha\beta\gamma\delta\varepsilon$ or a similar series, $\alpha'\beta'\gamma'\delta'\varepsilon'$. In this case two different localization experiments, using deficiencies etc., might result in locating the locus of the point-mutant within the section once in band *a*, once in *c*. Such findings in the scute section have been discussed in GOLDSCHMIDT[4], 1944.

[1] M. SZENT-GYÖRGYI, Science *93*, 609 (1941).

[2] C. D. DARLINGTON, Nature *149*, 66–69 (1942).

[3] O. T. AVERY, C. M. MCLEOD and M. MCCARTY, J. exper. Med. *79*, 137–157.

[4] F. WEGMÜLLER, 1942, quoted from W. MINDER and A. LIECHTI, Exper. *1*, 300 (1945).

[5] J. SCHULTZ, Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. *9*, 55–65 (1941).

[1] A. GULICK, Adv. Enzymol. *4*, 1–39 (1944).

[2] M. KODANI, J. Hered. *33*, 114–133 (1942).

[3] R. GOLDSCHMIDT and M. KODANI, Amer. Nat. *76*, 529–551 (1942).

[4] R. GOLDSCHMIDT, *in:* Science in the University, Univ. Calif. Press, p. 183–210 (1944).

Cytologically such a section probably corresponds to a chromomere in the leptotene chromosome, as the numbers are of the same order of magnitude (see GOLDSCHMIDT[1], 1944). I call these BELLING's chromomeres. The next larger section is probably determined cytologically by the alternation of heterochromatic and euchromatic blocks. HEITZ had shown these in mitotic chromosomes, PROKOFIEVA[2], 1939) had localized them by the method of intrachromosomal synapsis of heterochromatic sections, and KODANI[3] (1941) localized them and showed their different chemical composition in salivary chromosomes by treatment with alkali. The number of these sections corresponds to the number of large diplotene chromomeres studied first by WENRICH and therefore this third section may be called the WENRICH chromomere. These segments could be called *A*, *B*, etc., arranged in the order *A* → heterochromatin → *B*-heterochromatin → and *A* is composed of the position effect sections *abcd* etc. Thus far no absolute proof exists that this *A* section may act genetically as a unit. But some facts agree best with such an idea. Here belong probably the position effects stretching over long distance mentioned above and their obvious relation to heterochromatin is very suggestive. Another suggestive fact is that chromosome sections are known in which many mutants have a similar effect, e.g., the group of homœotic mutants in the third chromosome of *Drosophila*.

Another group of facts which I expect to play a considerable role in the problem under discussion is the following: Notch deficiencies in the X-chromosome of *Drosophila* may cover a number of known mutant loci, all of which show the typical hemizygous Notch effect opposite the deficiency. GOTTSCHEWSKY[4] (1937) found such a deficiency effect, including the Notch phenotype, with completely normal chromosomes. DEMEREC[5] (1941) found other cases and recently BARIGOZZI[6] (1942) has assembled a whole series including one of considerable length containing the known mutants W, co, spl, fa, dm, ec. GOTTSCHEWSKY's interpretation is that the normal genes were somehow paralyzed. To me this looks as if a sectional change had occurred on the *A* etc. level, producing a position effect upon many or all loci and sections within the region of the standard position effect type, i.e., of the type of the mutant allele. What this sectional effect is we do not know, but this problem might be attacked experimentally. Finally, there is a possibility that such sectional effects may be found within the sphere of sex determination. There are cases known in which sex determination is probably bound to a single locus in the X-chromosome (*Chlamydomonas*, MOEWUS, if correct). In other cases no single locus could be found (*Drosophila*) and also no definite section of the X-chromosome. We shall return to this point below. Recently WARMKE[1] (1945) and independently WESTERGAARD[2] (1946) have shown that the Y-chromosome of *Melandrium* (which is known to be the seat of male determiners) contains sections, one of which is needed for male determination, one for finishing male differentiation, and one for female suppression. It cannot be stated with certainty that here actions of whole sections are involved but the possibility must be kept in mind.

If the idea of the seriated or polarized hierarchy of architectural units and their proper order within the chromosome is correct, one should expect finally also genetic actions of the chromosome as a whole, which certainly are difficult to prove, for obvious reasons. I am inclined to consider such an action possible in the case of the X-chromosome of *Drosophila*. All points have been tested and no single sex "gene" has been found. When triplication tests in triploid intersexes showed some shifts in the degree of intersexuality, DOBZHANSKY and SCHULTZ[3] (1934) interpreted this as a proof for multiple sex genes. Very elaborate work of a similar type performed by PIPKIN[4] (1940) has failed to substantiate this claim (which, as I had already shown was not basically sound—GOLDSCHMIDT[5], 1935), so that neither single nor multiple sex genes could be demonstrated thus far. The possibility that more or less the whole chromosome produces the stuffs of the male sex determination as a unit appeals strongly to me.

SERRA[6] (1944) has tried to compromise between the classic theory of the gene, the difficulties of which he realizes, and the views of the present author by modifying the latter so as to allow for the gene as a unit. His idea is that a chromomere (comparable to the chromomere of BELLING, above) consists of a number of genes separated by linking zones which, like the interchromomeric and intergenic zones, have an irregular arrangement of molecules. Position effect and mutation would both be the results of rearrangements with breaks in the interzones. Clearly, the difference from my point of view is the retention of the gene concept for one of the members of what I called the hierarchy of the chromosome structure.

When MULLER first discussed the possibility of explaining mutation as a rearrangement effect, he re-

[1] R. GOLDSCHMIDT, *in:* Science in the University, Univ. Calif. Press, p. 183–210 (1944).
[2] A. PROKOFIEVA-BELGOVSKAYA, Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Ser. biol., *2*, 363–370 (1939).
[3] M. KODANI, J. Hered. *32*, 146–156 (1941).
[4] G. GOTTSCHEWSKI, Ztschr. Ind. Abstl. *73*, 131–142 (1937).
[5] M. DEMEREC, Univ. Pennsylvania Bicent. Conference, 1–11 (1941).
[6] C. BARIGOZZI, Riv. di Biol. *34*, 3–16 (1942).

[1] H. E. WARMKE, Rec. Genet. Soc. Amer. *14*, 64 (1946).
[2] M. WESTERGARD, Hereditas *32*, 60–64 (1946).
[3] TH. DOBZHANSKY and J. SCHULTZ, J. Genet. *28*, 349–386 (1934).
[4] S. B. PIPKIN, Univ. Texas Public. *4032*, 126–156 (1940).
[5] R. GOLDSCHMIDT, J. Genetics *31*, 145–153 (1935).
[6] T. A. SERRA, Bol. da Soc. Broteriana *19*, 327–369 (1944).

fused to draw such a conclusion because he thought that evolution needed the classical concept of the gene. I do not propose to speculate here on this subject, but I want to point out some of the consequences of the conclusions reached now and previously. If standard mutations are position effects, there is a possibility that chemical changes (as opposed to structural ones above the molecular level) within a chain molecule produce a different and much more decisive effect (equivalent to the origin of a new gene in the classic theory). LAMPRECHT[1] (1945, and other papers) has recently emphasized the existence of complex mutations as different from ordinary ones. It will be good to keep this subject in mind. (LAMPRECHT has actually drawn conclusions on evolution which this is not the place to discuss.) A second point is that the conception of the chromosome and its action as presented here permits purely architectural changes within a chromosome which change completely the action of the higher members of the hierarchy. At a certain level or threshold this might mean a profound change in chromosomal activity and therefore a profound change of the organism, if viable. I have called this possibility a systemic mutation (GOLDSCHMIDT[2], 1941) (not yet demonstrated just as the Neodarwinian concept based upon the classical gene has never been demonstrated). There is no doubt most geneticists disagree with such ideas and try to go to the limit in applying the classic theory of the gene. Majorities have not always turned out to be right.

A mention might be expected of SCHRÖDINGER'S[3] book (1945) on the gene from the standpoint of quantum mechanics, in which it is claimed that a definite view of gene mutation is required by quantum mechanics in conformity with DELBRÜCK's former derivations. As no other point of view is discussed or mentioned, the question remains whether an architectural theory which requires after all also breakage of bonds does not also fit the requirements of wave mechanics. The answer is up to the physicist but I anticipate a positive answer from former statements by DELBRÜCK which I quoted repeatedly in former papers.

[1] H. A. K. LAMPRECHT, Agri hortique genetica, III, 45–60 (1945).
[2] R. GOLDSCHMIDT, The Material Basis of Evolution, Yale Univ. Press (1941).
[3] E. SCHRÖDINGER, What is Life?, Macmillan, New York 1945.

Finally a brief mention of newer work on mutation is in order which, in my opinion (GOLDSCHMIDT[1] *et al.*, 1945), shows that mechanical conditions between and within the chromosomes are the causes of spontaneous mutation. But it would lead too far to include a discussion of the literature on this subject as well as on other facts in favor of our views, e.g., increase of rearrangements and mutations in the presence of sticky chromosomes (BEADLE); increase of mutation after crossing *Drosophila* species with chromosomes of different architecture (STURTEVANT); production of mutants by aging of seed or by chemical means (mustard gas!). *(Concluded)*

Zusammenfassung

Der sogenannte Lageeffekt wird in dieser Arbeit in allen Richtungen diskutiert. Es handelt sich darum, daß ein Bruch im Chromosom einen phänotypischen Effekt hervorruft, der mit dem einer Mutante identisch ist, welche nahe der Bruchstelle lokalisiert ist. Es wird gezeigt, daß dies ein sehr häufiges Phänomen ist, ja, wahrscheinlich bei *Drosophila* häufiger als Punktmutationen. Der einzige andere Organismus, für den die zytogenetische Technik so weit fortgeschritten ist, daß ein Lageeffekt entdeckt werden könnte, Mais, zeigt ihn tatsächlich in vier Fällen. Die verschiedenen Arten von Lageeffekt werden im einzelnen beschrieben und fünf verschiedene Arten unterschieden. Dazu kommen noch als wahrscheinliche Fälle die Effekte von Verdoppelungen und Ausfällen. Eine genaue Analyse dieser Fälle zeigt, daß im ganzen Lageeffekte sich in nichts von Mutanten unterscheiden, und ferner, daß sie zeigen, daß in der Umgebung eines jeden Lokus ein Chromosomensegment existiert, in dem kein anderer Lokus sich findet, in dem aber ein Bruch den Lageeffekt hervorruft. Es werden dann die Erklärungen beschrieben und kritisiert, die versuchen, den Effekt im Rahmen der klassischen Theorie des Gens zu erklären. Da dies unmöglich erscheint, wird des Verfassers Ansicht wiederholt, daß alle Mutanten Lageeffekte sind und daß kein korpuskulares Gen nötig ist, um Mutationen zu verstehen. Diese Idee wird im einzelnen ausgeführt und gezeigt, daß keiner der Beweise für die Existenz des korpuskularen Gens stichhaltig ist. Es wird schließlich zu zeigen versucht, daß eine Hierarchie der Funktion des Chromosoms, basiert auf seiner seriierten Struktur, besteht, die es ermöglicht, daß irgendein Segment vom kleinsten Lageeffektsegment bis hinauf zum ganzen Chromosom als Einheit funktionieren kann und nicht als Summe hypothetischer Einzelgene.

[1] R. GOLDSCHMIDT and collaborators, Univ. Calif. Publ. Zool. *49*, 291–550 (1945).

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le comunicazioni preliminari è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

L'adsorption des métalloferments à la surface des précipités minéraux

Nous avons montré précédemment que les phénomènes d'adsorption auxquels les précipités minéraux donnent lieu, peuvent servir de base à des méthodes préparatives et analytiques intéressantes[1]. Nous nous sommes proposé de voir si ces phénomènes ne pourraient aussi être utilisés dans l'étude des métalloprotéines. Si, en effet, on met un métalloferment en présence d'un sel insoluble du même métal, préparé de préférence en présence d'un excès d'anions, il est légitime de penser que le ferment se fixera sur le réseau par ses ions métalliques *en devenant inactif*. KUHN[2] signale un phénomène analogue dans le cas de la lipase du pancréas adsorbée sur le cholestérol ou la tristéarine.

Nous avons étudié l'adsorption d'une zincoprotéine: l'anhydrase carbonique, sur une série de précipités, en comparant les activités de a) la solution de ferment étendue à un certain volume, b) la suspension du précipité contenant la même concentration en ferment et c) le filtrat de cette suspension. Les différents adsorbants que nous avons utilisés sont: ZnO, $ZnCO_3$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnC_2O_4, ZnS, $Zn(CN)_2$; AgCN, Ag_2S; $Cu_2(CN)_2$; $Co(CN)_2$; $Pb(CN)_2$. La précipitation avait toujours lieu en présence d'un excès d'anions qui était ensuite éliminé par des lavages répétés (à l'exception de Ag CN, qui ne flocule pas dans ces conditions). La préparation du ferment a été effectuée suivant KEILIN et MANN[3] et son dosage par la méthode de PHILPOT et PHILPOT[4,5].

Le ferment s'adsorbe notablement sur toutes les substances étudiées. Par contre, l'activité du ferment adsorbé varie très fortement d'un précipité à l'autre. On peut distinguer deux cas:

a) on observe, du fait de l'adsorption, une diminution d'activité nulle ($Co(CN)_2$) ou relativement faible (ZnO, $ZnCO_3$, $Zn_3(PO_4)_2$, ZnC_2O_4, ZnS, $Cu_2(CN)_2$, $Pb(CN)_2$); elle est pour ces dernières substances de 30% environ[6];

b) le ferment adsorbé est pratiquement complètement inactivé (Ag_2S, $Zn(CN)_2$, Ag CN). On observe encore pour Ag_2S une activité de 10% alors que dans le cas de $Zn(CN)_2$ et Ag CN, elle est *nulle;* les valeurs obtenues sont immédiatement constantes. Nous n'avons pu régénérer le ferment adsorbé sur $Zn(CN)_2$: il ne s'élue pas par K_2HPO_4 m/5 et Na_2CO_3 m/5; d'autre part, nous n'avons pas réussi à reproduire les expériences de réactivation du ferment inhibé par KCN décrites par KEILIN et MANN[1], en partant d'une suspension de $Zn(CN)_2$ redissoute dans KCN ou $(NH_4)_2CO_3$ puis additionnée de ferment.

La diminution que l'on observe dans le premier cas est très probablement due à ce que la réaction est partiellement limitée par la vitesse de diffusion de l'acide carbonique ainsi que NELSON et HITCHCOCK[2] l'ont montré dans le cas de l'invertase. (Le comportement exceptionnel de $Co(CN)_2$ serait attribuable à la structure très peu compacte, très particulière de ce précipité). Dans le second cas, au contraire, on a affaire soit à une adsorption orientée (à peu près complète avec Ag_2S, complète avec $Zn(CN)_2$ et Ag CN), soit à une dénaturation très rapide du ferment adsorbé.

En conclusion, de même qu'ils n'ont plus leur réactivité chimique habituelle, les ions métalliques des métalloprotéines ont perdu leur adsorbabilité normale. Toutefois, *lorsque le réseau comprend un anion tel que* S^{--} *ou* CN^- *qui réagit encore avec le métal du ferment (inhibiteur), il est possible qu'il y ait parfois adsorption orientée.* La cause de l'inactivation du ferment adsorbé sur $Zn(CN)_2$, Ag CN et Ag_2S reste incertaine, mais l'étude de métalloferments plus stables doit pouvoir nous fixer à ce sujet. La loi de FAJANS et VON BECKERATH[3] suivant laquelle il y a adsorption d'un ion lorsque celui-ci forme avec l'ion de signe opposé du réseau un composé peu soluble, n'est plus valable. Le phénomène dépend aussi fortement de la nature du cation. Même la présence dans le réseau du même métal que celui du métalloferment ne suffit pas à le déterminer.

G. HAMOIR

Laboratoire de Biologie générale, Faculté des Sciences, Université de Liége, le 12 juin 1946.

Summary

The activity of a zincoprotein, carbonic anhydrase, adsorbed on different mineral precipitates has been determined. No difference in activity could generally be detected between adsorbed and non-adsorbed enzyme. However, when the anion of the precipitate is a strong inhibitor, the adsorbed enzyme sometimes becomes completely inactive. In conclusion, the author has attempted to define the conditions under which the adsorption of a metallic enzyme on a mineral precipitate is influenced by the enzyme's metallic ion.

[1] G. HAMOIR, Bioch. J. *39*, 485 (1945). — Bull. Soc. Roy. Sciences Liége *10*, 451 (1945).

[2] C. OPPENHEIMER, Die Fermente und ihre Wirkungen. Georg Thieme, Leipzig, p. 122 (1926).

[3] D. KEILIN et T. MANN, Bioch. J. *34*, 1163 (1940).

[4] Lorsque nous avons déterminé l'activité du ferment sur la suspension de l'adsorbant, nous avons effectué plusieurs mesures correspondant à différents temps de passage du CO_2. Celui-ci pourrait en effet fausser le dosage en désorbant le ferment ou en provoquant le passage d'ions du précipité en solution. Nous n'avons observé de changement d'activité que pour $Pb(CN)_2$, qui réagit en surface en libérant des ions CN^-, et $Zn(OH)_2$ qui passe en solution. On y remédie dans le cas de $Pb(CN)_2$ par extrapolation en effectuant le dosage après différents temps de passage du CO_2 et dans celui de $Zn(OH)_2$ en utilisant l'oxyde de zinc pur du commerce, pratiquement insoluble dans ces conditions.

[5] F. J. PHILPOT et J. ST. L. PHILPOT, Bioch. J. *30*, 2191 (1936).

[6] Signalons que dans le cas de $Zn_3(PO_4)_2$, comme dans celui de $Ca_3(PO_4)_2$ [3], on peut éluer quantitativement le ferment adsorbé par K_2HPO_4 m/20.

[1] D. KEILIN et T. MANN, Bioch. J. *34*, 1163 (1940).

[2] J. M. NELSON et D. J. HITCHCOCK, J. amer. chem. Soc. *43*, 1956 (1921).

[3] K. FAJANS et K. VON BECKERATH, Z. physikal. Chem. *97*, 478 (1921).

Différenciation électrophorétique de myosines dans les muscles au repos et fatigués, de Mammifères et de Mollusques

Des recherches électrophorétiques sur la myosine du muscle strié normal, préparée selon la méthode de Greenstein et Edsall[1], ont déjà été effectuées par Bailey[2] et, plus récemment, par Ziff et Moore[3]. Le premier de ces auteurs observe (p_H : 6,8, μ : 0,45) une frontière ascendante, unique et très homogène, tandis que du côté descendant apparaît une seconde substance, migrant avec une vitesse légèrement inférieure à la composante principale. Ziff et Moore, prolongeant l'électrophorèse pendant longtemps (jusque à 67 heures — p_H: 6,2 à 8,6, μ : 0,55), observent un dédoublement de chacune des frontières anodique et cathodique, mais avec une asymétrie considérable (ne permettant aucune évaluation quantitative certaine).

1° Au moyen d'une technique analogue à celle de Tiselius-Longworth (Dubuisson[4]), nous avons effectué un grand nombre d'électrophorèses de myosines extraites de muscles de Lapin, préparées selon Greenstein et Edsall (myosine d'Edsall, voir Dubuisson[5]). Dans toutes nos préparations nous avons, du côté ascendant, observé trois frontières, que nous appelons α, β et γ dans l'ordre décroissant des vitesses considérées au p_H : 7,10 à 7,20. Ces vitesses sont, à l'anode: 2,7, 2,5 et $2{,}1 \cdot 10^{-5}$ cm²/V sec.

Du côté descendant, tandis que la myosine γ se distingue aisément des deux autres, celles-ci restent généralement indivises, ou bien apparaissent plus ou moins distinctes, mais avec des caractères tout différents des limites anodiques. *La turbidité des solutions de myosine d'*Edsall *correspond à la composante* α: elle migre avec elle. Cette composante, et à un moindre degré, la myosine β, se révèle d'une homogénéité exceptionnelle: elle apparaît, sur tous les tracés, comme une strie, qui reste fine et pratiquement non étalée, même après les

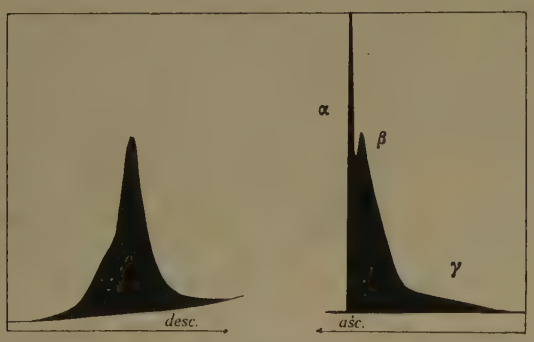


Fig. 1. Diagrammes électrophorétiques de la myosine d'Edsall du muscle strié du Lapin. p_H : 7,12, μ : 0,40, 1900 minutes d'électrophorèse à 1,12 V/cm.

électrophorèses très prolongées (60 heures); aussi la surface qu'elle occupe ne peut-elle être appréciée que par la différence entre la surface totale mesurée à la cathode et la somme des surfaces de $\beta+\gamma$ mesurées à l'anode. On trouve ainsi, en moyenne, pour les 3 constituants, les proportions suivantes: α 25%, β 70%, γ 5%.

[1] J. P. Greenstein et J. T. Edsall, J. biol. Chem. *123*, 397 (1940).
[2] R. Bailey, Biochem. J. *36*, 466 (1942).
[3] M. Ziff et D. H. Moore, J. biol. Chem. *153*, 653 (1940).
[4] M. Dubuisson et J. Jacob, Rev. Can. Biol. *4*, 426 (1945).
[5] M. Dubuisson, Bull. Soc. Roy. Sci., Liége, p. 113 (1945).

Des myosines de Mollusques (*Murex brandaris*), préparées à partir de muscles pédieux, révèlent une composition analogue. Au p_H : 7,10 et μ : 0,40, les myosines α et β se séparent plus rapidement et plus complètement

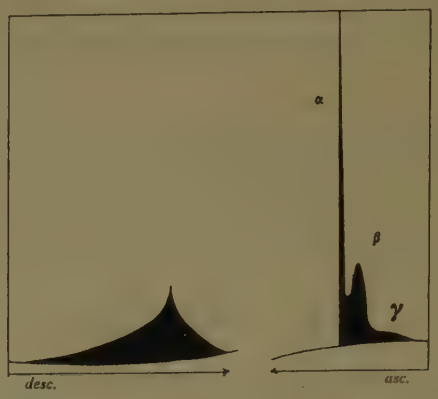


Fig. 2. Diagrammes électrophorétiques de la myosine B du muscle strié du Lapin. p_H : 7,16, μ : 0,40, 1840 minutes d'électrophorèse à 1,18 V/cm.

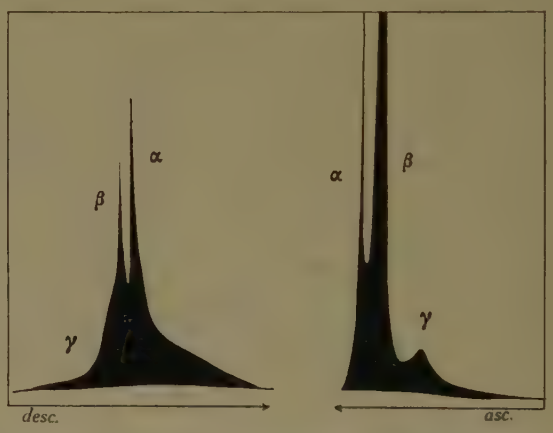


Fig. 3. Diagrammes électrophorétiques de la myosine d'Edsall du muscle pédieux de *Murex*. p_H : 7,18, μ : 0,40, 1160 minutes d'électrophorèse à 1,69 V/cm.

que chez le Lapin. La composante α est moins turbide que chez celui-ci et la myosine γ est plus abondante (17%). Les vitesses de chacune de ces composantes sont les mêmes que chez le Lapin (2,8, 2,6 et $1{,}95 \cdot 10^{-5}$ cm²/V sec).

2° Szent-Györgyi[1] a montré — et nous avons pu confirmer ce fait (Jacob[2]) — que si le liquide d'extraction est laissé plusieurs heures au contact de la pulpe musculaire du Lapin, on obtient une myosine plus visqueuse, plus turbide, que les auteurs ont appelé myosine B. Nous y avons trouvé également les 3 composantes, mais ici c'est α qui est la plus abondante des trois (80 à 90%), ce qui explique la grande turbidité des solutions de myosine B.

La myosine B de *Murex* ne se distingue pas de la myosine d'Edsall du même Mollusque ni par l'aspect de ses solutions ni par ses caractéristiques électrophorétiques.

3° On sait que d'un muscle fatigué on extrait moins de myosine d'Edsall que d'un muscle normal (phéno-

[1] I. Banga et A. Szent-Györgyi, Stud. Inst. med. Chem. Univ. Szeged *1*, 5 (1941/42).
[2] J. Jacob, Bull. Soc. Roy., Liége, p. 92 et 100 (1945).

mène de DEUTICKE, voir DUBUISSON[1]); chez la Grenouille, nous avons déjà décelé des différences électrophorétiques entre les extraits de muscles fatigués et de muscles normaux (DUBUISSON et JACOB[2]). *La myosine*

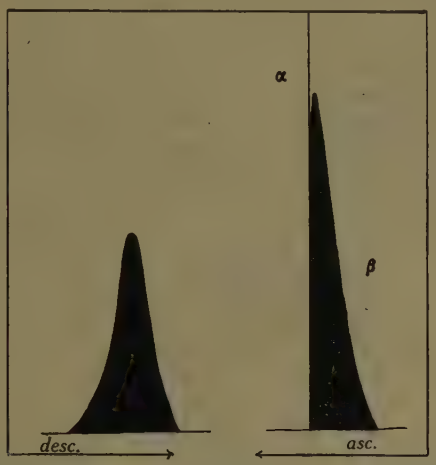


Fig. 4. Diagrammes électrophorétiques de la myosine d'EDSALL du muscle strié du Lapin, préalablement *faradisé*, p_H : 7,10, μ : 0,40, 1700 minutes d'électrophorèse à 1,63 V/cm.

*d'*EDSALL *extraite de muscles de Lapin préalablement faradisés est caractérisée a) par une très forte diminution de la composante α pouvant aller jusqu'à la totale disparition et b) par l'absence de la composante γ.*

La disparition — ou la diminution — de la composante α rend compte de la très faible turbidité des solutions de myosine d'EDSALL de muscles de Lapins préalablement faradisés.

En résumé, les myosines d'EDSALL de Lapin et de Mollusques sont constituées de trois composantes électrophorétiquement distinctes: les myosines α, β et γ dont les vitesses sont les mêmes dans les deux cas. Tandis que la myosine B de Mollusque ne se distingue pas de la myosine d'EDSALL, celle du Lapin en diffère par des proportions différentes des composantes α et β.

Les myosines d'EDSALL de muscles de Lapins préalablement faradisés diffèrent de celles des muscles normaux par l'absence de la composante γ et par une diminution très importante, pouvant aller jusqu'à la disparition, de la composante α.

M. DUBUISSON

Laboratoire de Biologie générale, Université de Liége et Chaire d'Actualités scientifiques, Laboratoire de Physiologie, Université d'Alger, le 25 juin 1946.

Summary

Rabbit as well as Mollusks myosin solutions are composed of three electrochemical distinct components: α, β and γ myosins, moving with the same speed in both species at definite p_H and ionic strength.

Turbidity of myosin solutions is connected with the α boundary.

After the muscle has been stimulated till exhaustion, the γ component disappears and the α component is very markedly decreased or absent.

[1] M. DUBUISSON, Bull. Soc. Roy. Sci., Liége, p. 113 (1945).
[2] M. DUBUISSON et J. JACOB, Rev. Can. Biol. *4*, 426 (1945).

Neues Verfahren zur experimentellen Erzeugung permanenten und reversiblen Hochdruckes durch standardisierte Kompression der Niere

Es wurde ein neues Verfahren zur Herbeiführung experimenteller Hypertension bei *Ratten* ausgearbeitet durch Kompression der Nieren mittels starrer und daher in ihrem Hohlvolumen genau dosierbarer und der Größe der Niere anpaßbarer Kapseln aus Zelluloseazetat.

Ein kurzes Zelluloserohr wird längsseits aufgeschnitten und mit einer Aussparung für den Durchtritt des Nierenstiels versehen. Dank der Elastizität des Materials läßt sich die Kapsel leicht öffnen, und die Niere kann mühelos in sie eingelegt werden. Die zu beiden Seiten des Nierenstiels leicht überlappende Kapsel wird durch Aufstreifen von zwei Ringen an beiden Enden fixiert und dadurch auf ein genau definiertes Hohlvolumen eingestellt (siehe Figur).

Die Wirkung der Kapsel auf die Niere ist eine zweifache: zu der reinen Kompression gesellt sich eine Fremdkörperwirkung, die zu einer progressiven Degeneration und zu bindegewebigem Umbau des eingeschlossenen Organs führt. Diese ist um so deutlicher, je kleiner der Kapseldurchmesser gewählt wird. Bei geeigneter Einkapselung einer Niere reagieren die Versuchstiere nach der Exstirpation der anderen Niere mit einer prompt einsetzenden Erhöhung des arteriellen Druckes. Das Ausmaß der eintretenden Reaktion wird durch die Kapselgröße bestimmt.

Bei Verwendung kleiner, stark komprimierender Kapseln tritt in wenigen Tagen rascher Druckanstieg bis auf 200–240 mm Hg ein. Nach 25–40 Tagen kommt es zu Niereninsuffizienz. Die Tiere gehen, bei rapidem Gewichts- und Blutdruckabfall, unter urämischen Erscheinungen zugrunde.

Kapsel Kapsel *in situ*

Mäßig komprimierende Kapseln, d. h. günstige Wahl des Verhältnisses Kapseldurchmesser : Tiergewicht bzw. Nierengröße, ergeben nach der Nephrektomie der zweiten Niere ein etwas weniger steiles Ansteigen des Blutdruckes bis auf 190–210 mm Hg. Der Druck kann wochenlang auf diesem Niveau konstant bleiben. Bei durchaus tragbaren Verlustquoten werden 85–90% der auf diese Weise behandelten Ratten deutlich hypertonisch.

Die Kapseln können nach einer gewissen Zeit wieder entfernt werden. Danach sinkt der Blutdruck im allgemeinen um rund 10–15 mm Hg ab, verharrt aber in einem hohen Prozentsatz der Fälle anschließend auf ziemlich konstantem hypertonischem Wert.

Dieses Vorgehen gestattet — nach Entfernen der Kapseln — die Beobachtung des Verhaltens der von der mechanischen Schädigung befreiten Organe und die

Untersuchung von gegebenenfalls auftretenden Regenerationserscheinungen an denselben.

Die Versuchsergebnisse werden in extenso an anderer Stelle veröffentlicht.

Rolf Meier und Federico Zbinden

Pharmakologische Anstalt der Universität Basel, den 17. Mai 1946.

Summary

A new simple method for the production of experimental hypertension has been developed. Anoxæmia of the kidney has been produced by encapsulating the organ in tubes of acetyl cellulose. Development and degree of hypertension is directly depending on the ratio between size of kidney and tube, so that standard size tubes for definite animal weight may be used with high percentage of success.

Influence des anticholinestérases sur les réflexes d'origine sino-carotidienne

Nous avons signalé dans une communication antérieure[1] que la prostigmine mise exclusivement en contact avec les centres respiratoire et cardio-inhibiteur ne modifie pas leur excitabilité directe ou réflexe, alors que la dose de prostigmine administrée inhibait d'une manière quasi-complète les cholinestérases du plasma et des globules rouges. Nous avons signalé[1] d'autre part que l'administration de prostigmine à des doses qui inhibaient très notablement l'action des cholinestérases, n'affecte pas non plus les réflexes vasomoteurs d'origine pressosensitive sino-carotidienne.

Nous avons montré[2] enfin que l'injection du diisopropylfluorophosphate (DFP), dont Bodansky et Mazur[3] ont découvert récemment l'action anticholinestérasique très intense et très prolongée, n'affecte pas les réflexes cardiaques, vasomoteurs et respiratoires déclenchés par les modifications de pression au niveau des pressorécepteurs du sinus carotidien.

Nous avons poursuivi ces expériences chez le chien et avons observé les faits complémentaires suivants. L'injection intraveineuse de 0,4 mg au kilo de diisopropylfluorophosphate, dose qui inhibe totalement les cholinestérases, ne modifie pas l'excitabilité périphérique du nerf vague cardiaque et ne provoque pas d'hyperpéristaltisme, ni de spasme bronchique. L'injection intraveineuse ultérieure de prostigmine détermine, par contre, alors que les cholinestérases sont déjà bloquées par le DFP, une bradycardie très intense et une augmentation de l'excitabilité du nerf vague, ainsi que du bronchospasme et de l'hyperpéristaltisme; réactions qui disparaissent après injection d'atropine.

Ces observations expérimentales recueillies avec le DFP ne sont donc nullement en faveur de l'hypothèse d'un mécanisme cholinergique intervenant dans la transmission centrale ou périphérique des excitations nerveuses cardiaques, vasomotrices et respiratoires examinées. Ces expériences démontrent en outre que la bradycardie, l'hyperpéristaltisme et le bronchospasme déclenchés par la prostigmine, ne reposent pas sur l'action anticholinestérasique de ce composé, mais sur son action pharmacologique spécifique.

C. Heymans

Institut J. F. Heymans de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand, le 5 juin 1946.

Summary

Experiments performed on dogs show that the very active anticholinesterase diisopropylfluorophosphate (DFD) does not affect either the cardiovascular and respiratory reflexes of carotid sinus origin or the peripheral excitability of the heart vagus nerve. Injection of prostigmine after administration of DFP and previous complete inhibition of the cholinesterases, still induces a slowing of the heart, an increase of vagal excitability, an increase of the peristaltic movements of the intestines and a bronchospasm. These experiments thus do not support the theory of a central or peripheral cholinergic transmission of the cardiovascular and respiratory reflexes induced by stimulation of the carotid sinus pressoceptors. These experiments also show that several pharmacological actions of prostigmine are not related to the anticholinesterase action of this drug.

[1] C. Heymans, R. Pannier and R. Verbeke, 13th ann. Meet. Fed. Amer. Soc. f. exp. Biol., Fed. Proc. *5* (1946).

[2] C. Heymans and R. Pannier, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. (in press) (1946).

[3] O. Bodansky and A. Mazur, Fed. Proc. *5*, 123 (1946).

Démonstration du caractère géographique de la parthénogénèse de *Saga pedo* Pallas et de sa polyploïdie, par comparaison avec les espèces bisexuées *S. ephippigera* Fisch. et *S. gracilipes* Uvar

J'ai décrit, il y a quelques années[1], la cytologie de la Sauterelle parthénogénétique *Saga pedo* Pallas. Rappelons ici que cette espèce est caractérisée par un nombre diploïde de 68 et que, les phénomènes synaptiques avortant, l'ovocyte aborde la période de maturation avec un chiffre non réduit de chromosomes. Il y a une seule division, équationnelle, aboutissant à l'expulsion d'un polocyte unique. La segmentation débute très précocement, trois ou quatre jours avant la ponte de l'œuf.

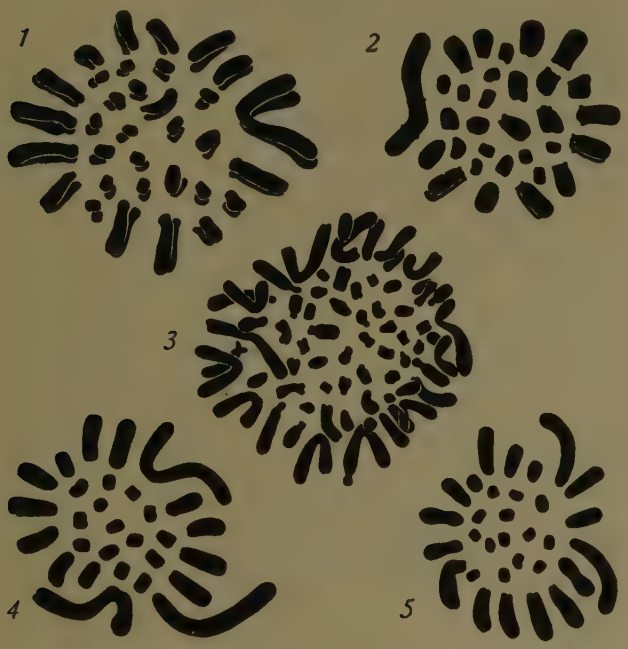
L'analyse des figures de divisions m'a permis de proposer comme typique l'assortiment suivant: 6 paires de grands éléments médiocentriques et 28 couples de chromosomes télocentriques. Comparant alors cet équipement avec celui des autres *Tettigoniidæ*, j'envisageais comme probable la tétraploïdie de *S. pedo*. En effet, chez tous les Tettigonides étudiés jusqu'ici, le nombre diploïde est compris entre les valeurs extrêmes de 28 et 36.

Les espèces bisexuées du genre *Saga* se rencontrent dans les Balkans et en Asie Mineure alors que *S. pedo* atteint l'Espagne, la Vallée du Rhône en Suisse, la région de Vienne et de Prague en Europe centrale, celle de Oufa en U.R.S.S. Cette distribution géographique étendue de l'espèce parthénogénétique me fit supposer que nous étions en présence d'un cas de parthénogénèse géographique, mais j'ai dû réserver mon opinion définitive jusqu'au jour où il me serait possible d'étudier cytologiquement les formes bisexuées, projet longtemps ajourné par la guerre.

Grâce à l'obligeance du Dr J. Palmoni de l'«Institute for Study of Nature and Agriculture» de Beth-Gordon (Palestine), j'ai reçu le 14 et le 21 juin quatre Sagas mâles, soit deux *S. gracilipes* et deux *S. ephippigera*. Les testicules de ces Insectes furent fixés par divers

[1] Revue suisse Zool. *48* (1941).

procédés et colorés par l'hématoxyline ferrique ou le Feulgen. Des fixateurs employés, le liquide de FLEMMING, acétifié à 3% se révéla le meilleur. Quelques fragments servirent à la confection de préparations durables au carmin acétique.



Equipement chromosomique chez cinq espèces de Tettigonides.
1 Saga ephippigera FISCH. ♂; *2 S. gracilipes* UVAR ♂; *3 S. pedo* PALLAS ♀; *4 Ephippigera vitium* SERV. ♂; *5 Decticus verrucivorus* L. ♂.
(Toutes les figures au même grossissement = 2100)

Les chromosomes de *S. gracilipes* sont au nombre de 31 dans les divisions spermatogoniales. L'un d'entre eux, très grand et nettement médiocentrique, représente l'hétérochromosome. Les autres éléments sont télocentriques. En somme, *S. gracilipes* a un assortiment chromosomique tout à fait banal pour un Tettigonide. Il en est de même chez *S. ephippigera* qui possède 33 chromosomes, l'X seul ayant la forme d'un V.

Mon hypothèse de 1941 se trouve ainsi pleinement vérifiée et *S. pedo*, avec ses 68 chromosomes, est certainement un polyploïde. Il est d'ailleurs difficile d'apprécier exactement, pour l'instant, le degré précis de sa polyploïdie: en effet, parmi ses 68 chromosomes, *S. pedo* compte 12 grands V au moins. Son nombre fondamental[1] est donc égal à 80. D'autre part, *S. gracilipes* et *S. ephippigera* ont des nombres fondamentaux de 34 et 36. Si l'analyse morphologique aboutit à la conclusion que les V de *S. pedo* ne se sont pas formés par fusion ou translocation réciproque de deux éléments hétérologues, mais bien par inversion péricentrique, l'espèce parthénogénétique serait alors tétraploïde.

Notons, et la comparaison des figures ci-jointes est explicite à cet égard, que les cellules de *S. pedo* ont exactement la même taille que celles des espèces bisexuées, qui, elles-même, n'ont pas des éléments cellulaires plus volumineux que ceux des autres Tettigonides. Il est également frappant de constater que l'espèce polyploïde est plus petite que ses congénères bisexués, et que cette petite taille ne saurait, chez une forme parthénogénétique, s'expliquer par la sélection de facteurs de nanisme (DARLINGTON, 1937).

Le fait essentiel, c'est le caractère géographique, maintenant bien établi, de la parthénogénèse de *S. pedo*.

R. MATTHEY

Institut de Zoologie et d'Anatomie comparée de l'Université de Lausanne, le 26 juin 1946.

Summary

The males of two species of Palestine, *Saga ephippigera* FISCH. and *S. gracilipes* UVAR have respectively 33 and 31 chromosomes in the diploid state. *S. pedo* PALLAS, a parthenogenetic thelytoc species largely distributed in Europe, has 68 chromosomes and probably represents a tetraploid. The cells of the three species have identical dimensions and the polyploid *S. pedo* is even the smallest in size.

[1] MATTHEY, Exper. *1* (1945).

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Recensioni - Reviews

General and Inorganic Chemistry

By J. R. PARTINGTON. 916 pp., 345 fig. (Macmillan, London 1946) (Fr. 18.–)

Den 613 Seiten über anorganische Chemie werden einleitend 280 Seiten über allgemeine und physikalische Chemie vorangestellt. Diese in angelsächsischen Ländern übliche Anordnung ist sehr vorteilhaft, da eine vorgängige Einführung in die allgemeine und physikalische Chemie das Studium der anorganischen Chemie erleichtert.

Im ersten Teil des vorliegenden Buches sind die einzelnen Disziplinen der physikalischen Chemie in getrennten, in sich geschlossenen Kapiteln, inhaltlich reichhaltig und konzentriert, zur Darstellung gebracht. Etwas eingehender hätten vielleicht die chemische Thermodynamik, die Thermochemie und die Reaktionskinetik behandelt werden dürfen. Vor allem vermißt man es, daß die einzelnen Kapitel nicht in einen größeren Zusammenhang gestellt werden, der geeignet wäre, dem Studierenden den Eindruck eines geschlossenen physikalisch-chemischen Weltbildes zu vermitteln.

Die Gliederung des Hauptteiles folgt der Systematik des periodischen Systems. Es wird jeder Gruppe des periodischen Systems ein besonderes Kapitel gewidmet, wobei Haupt- und Nebengruppen gemeinsam besprochen werden. Eine kurze vergleichende Übersicht über sämtliche Gruppenelemente wird in jedem Kapitel der Detailbesprechung der Elemente vorangestellt. Dies trägt bedeutend zur Übersichtlichkeit des recht umfangreichen Tatsachenmaterials bei und es wird zudem erreicht, daß sich die Besprechung jedes einzelnen Elementes nur noch mit den Eigentümlichkeiten desselben zu befassen hat.

Das Buch enthält sehr viele numerische Daten, die meist sehr übersichtlich in Tabellen zusammengefaßt sind, und zahlreiche Literaturhinweise. Das Einflechten verschiedenster geschichtlicher Begebenheiten und Daten gestaltet die Lektüre dieses Buches mit seinem umfangreichen und an sich lebensfernen Tatsachenmaterial wesentlich interessanter.

H. Schenkel

Die mathematische Denkweise

Von Andreas Speiser
Zweite Auflage. (Wissenschaft und Kultur, Band 1)
(Verlag Birkhäuser, Basel 1946) (Fr. 14.50)

Von der ersten Auflage (Zürich 1932) unterscheidet sich die neue durch ihre Tafeln, die den Zusammenhang zwischen Mathematik und bildender Kunst veranschaulichen. Die unter dem Pascalschen Titel des «Esprit géométrique» vereinigten Studien behandeln Symmetrien in der Ornamentik, Formfragen in der Musik, die Naturphilosophie von Dante, die Zahlen und den Raum bei den Neuplatonikern, Goethes Farbenlehre und die Astrologie. Das Ganze steht unter einem klaren und bedeutenden einheitlichen Gesichtspunkt. der in der Einleitung: «Abgrenzungen» und in der abschließenden Zusammenfassung besonders herausgearbeitet und dargelegt wird. Die Wiedergabe der Hauptgedanken aus der Vorrede des Proclus Diadochus zu seinem Euklid-Kommentar (bis vor kurzem in deutscher Sprache nicht zugänglich) und die Gedächtnisrede vor der Basler Studentenschaft zur Feier des 300. Todestages von Johannes Kepler über «Kepler und die Weltharmonie» verdeutlichen die Grundposition an weiteren, auch historisch wichtigen Beispielen.

Diese Grundposition ist in wenigen Zügen so zu kennzeichnen: Die Mathematik ist nicht, wie es meist dem Laien scheint und auch schulmäßig beigebracht wird, in erster Linie eine Lehre von der *Quantität*, sie ist es ihrem Wesen nach überhaupt nicht. (Auch der Wissenschaftler, soweit er sie einzig in dieser Hinsicht zu seinen Bedürfnissen als technisches Instrument verwendet, ist den Laien zuzuzählen.) Sondern die Mathematik faßt in dichtester Form die *Qualität* des Erkenntnisgegenstandes. Diese Ansicht wird erstmals explizit vertreten und ihre philosophische Bedeutung erörtert, bei Platon und in noch ausgeprägterer Form bei den Neuplatonikern, besonders klar bei Proclus. Sie zieht sich durch die ganze Geistesgeschichte des Abendlandes hindurch, und sie hat ihre Aufgabe auch in der heutigen Situation zu erfüllen, wo ein Bedürfnis nach grundsätzlicher Orientierung auf allen Gebieten der Wissenschaft sich kundtut. Im Gegensatz zur Vorstellung des Technikers, die Mathematik sei «die Anwendung starrer Formeln nach vorgeschriebenen Regeln» (S. 15), wird hier in immer wieder anderen Abwandlungen gezeigt, daß sie in die theoretische Naturwissenschaft durch das Prinzip der gleichen Umgebung in derselben Weise einen «Logos» zur Konstruktion der Welt einführt, wie ihn die Antike und ihre Nachfahren im Prinzip der Sphärenharmonie gekannt haben. Diese These wird nicht systematisch abgehandelt, sondern an einzelnen Werken erläutert. Eine analoge Betrachtung gilt Werken der bildenden Kunst und der Musik. Deren Kern verlangt nicht eine Kraft des Gefühls (weder beim Schöpfer noch beim Nacherlebenden), sondern er entspringt ebenfalls einem Logos und spricht auf ihn an. Die innere Verwandtschaft der Mathematik und der Kunst leuchtet daher aus diesem Buche besonders hervor.

Der Kenner von Speisers Werk wird den Wunsch anbringen dürfen, daß die Gedanken des Autors zu dem hier angeschlagenen Thema, soweit sie in den letzten anderthalb Jahrzehnten Gestalt angenommen haben, in einem weiteren Bande den Liebhabern von «Wissenschaft und Kultur» möchten vorgelegt werden.

E. Schubarth

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum

Zum 300. Geburtstag von Gottfried Wilhelm Leibniz am 1. Juli 1946

Es gibt kaum eine wissenschaftliche Disziplin, die den 300. Geburtstag des großen deutschen Philosophen G. W. Leibniz (1646–1716) nicht zum Anlaß einer Gedenkfeier nehmen könnte. Insbesondere gilt dies für die Mathematik, die ihm die Erfindung des Infinitesimalkalküls verdankt, mit dem die moderne Entwicklung der exakten Wissenschaften erst möglich wurde. In den beschreibenden Naturwissenschaften tritt Leibnizens Bedeutung zurück; immerhin ist der Einfluß seiner Philosophie auf die damalige Biologie, insbesondere die Präformationslehre, bestimmend gewesen. Besser als alle Worte möge eine Zusammenstellung der wichtigsten wissenschaftlichen Publikationen die säkulare Bedeutung dieses Philosophen als Mathematiker, Physiker und Techniker illustrieren.

Mathematik

1666. Dissertatio de arte combinatoria. Inauguraldissertation, die von der Kombinationsrechnung ausgehend den Gedanken einer Universallogik im Sinne der Lullischen Kunst entwickelt. Leipzig 1666.

1673, August. Versuch einer ersten Tangentenmethode anhand des *Triangulum characteristicum* von Pascal.

1675, 26. Oktober. Entdeckung des Infinitesimalkalküls. Einführung der Operationssymbole d und $\int$ in den Algorithmus.

1676. Briefwechsel zwischen Leibniz und Newton über ihre ersten Entdeckungen in der Infinitesimalrechnung.

1682. De vera ratione circuli ad quadratum circumscriptum in numeris rationalibus expressa. Reihe für $\frac{\pi}{4} = 1 - \frac{1}{3} + \frac{1}{5} - \frac{1}{7} \ldots$ Act. Enid. 1682, Februar.

1684. Nova methodus pro maximis et minimis, itemque tangentibus. Publikation des Differentialkalküls $d(x^\alpha) = \alpha x^{\alpha-1} dx$. Erstmalige Unterscheidung zwischen Minimum und Maximum anhand der höheren Differentiale. Differentialgleichung des inversen Tangentenproblems von de Beaune. A.E. 1684, Oktober.

1686. De geometria recondita et analysi indivisibilium atque infinitorum. Prinzipien der Integralrechnung. Ausdehnung des Infinitesimalkalküls auf transzendente Kurven. Charakteristisches Dreieck aus ds, dx, dy. A.E. 1686, Mai.

1687. Newton anerkennt in seinen *Principia* die Unabhängigkeit Leibnizens in der Entdeckung der Infinitesimalrechnung.

1691. Solutio problematis catenarii. Gestalt der Kettenlinie. A.E. 1691, Juni.

1692/93. Solutio problematis florentini, seu constructio testudinis quadrabilis hemisphaericae. Lösung des Florentiner Problems von Viviani. A.E. 1692, Juni. A.E. 1693, Juli.

1693. Supplementum geometriae practicae sese ad problemata transcendentia extendens ope novae methodi generalissimae per series infinitas. Integration von Differentialgleichungen mittels Reihenentwicklungsansätzen. A. E. 1693, April.

1694. Nova calculi differentialis applicatio et usuris ad multiplicem linearum constructionem ex data tangentium conditione. Enthält unter anderem die Theorie der Enveloppen. A. E. 1694, Juli.

1695. Responsio ad nonnullas difficultates a B. Nieuwentiit circa methodum differentialem motas. Im Verlauf der Entgegnung auf NIEUWENTIITS Angriffe gegen die Grundlagen der Infinitesimalrechnung, welche die wesentlichen der späteren Angriffe BERKELEYS vorwegnehmen, wird der Exponentialkalkül entwickelt ($d(x^y) = d(e^{y \ln x})$). A. E. 1695, Juli.

1697. Solutio problematum a Bernoullio geometris publice propositorum. Lösung des Problems der Brachystochrone von JOHANN BERNOULLI. A. E. 1697, Mai.

1699. FATIO schleudert den ersten Vorwurf des Plagiats an NEWTONS Infinitesimalrechnung gegen LEIBNIZ.

1700. Responsio ad Nicol. Fatii Diullerii imputationes. Antwort LEIBNIZENS auf FATIOS Angriffe.

1701 Mémoire de Mr. Leibnitz touchant son sentiment sur le calcul différentiel. Berühmte «offizielle» Interpretation des Unendlichkeitsbegriffs. Journ. de Trevoux, November 1701.

1702/03. Specimen novum Analyseos Quadraturam pro Scientia infiniti circa summas et quadraturas. Theorie der Integrale $\int R(x)\,dx$, wo $R(x)$ eine gebrochene rationale Funktion ist, mittels der Partialbruchzerlegung von $R(x)$. A. E. 1702, Mai; A. E. 1703, Januar.

1703. Explication de l'Arithmétique binaire qui se sert des seuls caractères 0 *et* 1. Entwicklung eines dyadischen Zahlsystems mit Hypothese, daß die chinesischen Kuwas dyadisch geschriebene Zahlen seien. Mém. Acad. Paris 1703.

1705. LEIBNIZ kritisiert herabsetzend NEWTONS *Quadratura curvarum*, worin NEWTON erstmals seine Fluxionsrechnung publiziert hatte. A. E. 1705, Januar.

1708. KEILL schleudert in den Phil. Trans. den zweiten Plagiatsvorwurf gegen LEIBNIZ.

1710. Symbolismus memorabilis calculi algebraici et infinitesimalis. Allgemeine Formeln $d^n(uv) = (du + dv)^{(n)}$; $d^n(uvw) = (du + dv + dw)^{(n)}$. Miscell. Berolin. 1710.

1711. LEIBNIZ beschwert sich beim Sekretär der Royal Society, HANS SLOANE, über KEILL.

1712. Der Ausschuß der Royal Society veröffentlicht das *Commercium epistolicum*, welches LEIBNIZ verurteilt.

1713, Juli. LEIBNIZ läßt ein Flugblatt gegen das *Commercium epistolicum* erscheinen, in welchem er einen Brief JOHANN BERNOULLIS zitiert, der sich eindeutig für LEIBNIZ und gegen NEWTON ausspricht.

1714. Brief an JOHANN BERNOULLI mit dem Konvergenzsatz für alternierende Reihen.

1714/15. Historia et origo calculi differentialis. Handschriftlicher Entwurf einer Abhandlung über die Entstehungsgeschichte der LEIBNIZschen Infinitesimalrechnung.

1715. LEIBNIZ stellt durch CONTIS Vermittlung NEWTON das Trajektorienproblem.

Physik

1671. Nova hypothesis physica, quae phaenomenorum naturae pleorumque causae ab unico quodam universali motu in globo nostro supposito repetuntur; seu theoria motus abstracti et concreti. LEIBNIZENS erste naturphilosophische Schrift, die die kartesianische Mechanistik propagiert. Mainz 1671.

1679. Calculus dioptricus. Manuskriptentwürfe zur Linsenrechnung.

1682. Unicum opticae, catoptricae et dioptricae principium. FERMATSches Prinzip. A. E. 1682.

1684—87. Cogitationes novae, quomodo formetur sonus et per aerem propagetur atque in organo auditus exprimatur. De vibrationibus aeris tensi. Handschriftliche Entwürfe zu einer (quantitativen) Theorie der longitudinalen Luftschwingungen.

1686. Brevis demonstratio erroris Cartesii et aliorum circa legem naturae. Die mechanische Arbeit darf nicht dem Produkt aus Geschwindigkeit und Masse, wie DESCARTES meinte, gleichgesetzt werden, sondern muß nach LEIBNIZ dem Produkt aus Quadrat der Geschwindigkeit und der Masse, wie schon das Fallgesetz $v^2 = 2gs$ zeigt, gebildet werden. A. E. 1686.

1689. De lineis opticis et alia. Dioptrische Linsenrechnungen. A. E. 1689.

1689. Tentamen de motuum coelestium causis. Ableitung der KEPLERschen Gesetze und des NEWTONschen Attraktionsgesetzes nach LEIBNIZens Gravitationstheorie, die NEWTONS Lehre mit der kartesischen Wirbeltheorie zu vereinigen sucht. A. E. 1689.

1690/91. De causa gravitatis et defensio sententiae suae de veris naturae legibus contra Abbatem Catelanum. De legibus naturae et vera aestimatione virium motuum contra Papinum. A. E. 1690. A. E. 1691. Diskussionen mit den Kartesianern über das wahre Kräftemaß.

1695. Specimen dynamicum pro admirandis naturae legibus circa corporum vires et mutuas actiones detegendis et ad suas causas revocandis. Nicht das kartesische Bewegungsquantum mv, sondern die lebendige Kraft mv^2 bleibe im Universum konstant. Andeutung des Energieerhaltungssatzes.

1697. Brief LEIBNIZens an PAPIN, wo er die Idee eines Aneroidbarometers entwickelt.

1707. Brief an PAPIN mit der Idee einer Dampfmaschine mit Selbststeuerung.

1710. Tentamen de natura et remediis resistentiarum in machinis. Unterscheidung zwischen rollender und gleitender Reibung. Miscell. Berolin. 1710.

1710/12. Sur la cause de la variation du baromètre. Ætiologia barometri occasione epistolae B. Ramazzini et G. Ch. Schelhammeri. Einfluß der Dünste auf die Spannkraft der Luft. Mém. Acad. Paris 1711. Ephem. Act. Nat. Cur. 1712. *Annotatio de luce, quam quidem aurorem borealem vocant.* Miscell. Berolin. 1710.

Chemie und Geologie

1682. Meditatio de separatione salis et aquae dulcis, novoque separationum chymicarum genere. A. E. 1682.

1700(?). Protogaea, sive de prima facie telluris et antiquissimae historiae vestigiis in ipsis naturae monumentis dissertatio. Geologisch-paläontologischer Versuch zur Mineralentstehung und Schichtenentwicklung der Erdkruste. Höhlenforschung und Rekonstruktionsversuche von Fossilien. *Posthum* von SCHEIDT 1749 herausgegeben.

1710. De arte norimbergensi specula vitrea conficiendi sine foliis. Historia inventionis phosphori. Œdipus chymicus aenigmatis graeci et germanici. Miscell. Berolin. 1710.

Technik

1670—1680. Allerhand observationes mechanicae et sigillatim hydraulicae. Observationes mechanicae et singulariter hydraulicae. Antlia sine omni frictioni et appressione corticea per solam aquam. Handschriftliche Entwürfe zur Verbesserung von Pumpen, die teilweise in den Clausthaler Gruben experimentell geprüft wurden.

1675. Extrait d'une lettre de M. LEIBNIZ *touchant le principe de justesse des horloges portatives de son invention.* (VON HUYGHENS unabhängige) Erfindung einer Taschenuhrunruhe, wo eine zweite Feder als Regulator der antreibenden Feder entgegenwirkt. Journ. d. Sav. 1675.

1678. Vectoria canalis portatilis; quaestio elegens de fulcro. Navigare adverso flumine ipsa fluminis vi. Handschriftliche Entwürfe zur Konstruktion von Schiffahrtsschleusen.

1684. Handschriftlicher Entwurf zu einem selbstregistrierenden Anemometer.

1685. Wasserhebung mittels der Kraft des Windes. Handschriftliche Entwürfe zur Konstruktion von Windrädern, die als Betriebsmotoren für das Gestänge der Pumpwerke dienen sollten. Die Versuche des «Bergbaudirektors» LEIBNIZ in den Oberharzer Gruben mißlangen hauptsächlich wegen der Lässigkeit der Beamten und Grubenarbeiter.

1700—10. Machina coelestis. Konstruktion eines Planetariums.

1710. Brevis descriptio machinae arithmeticae. Multiplikations- und Divisionsmaschine mittels der LEIBNIZschen Staffelwalze. Erstes nach LEIBNIZens Angaben gebautes Modell in der Bibliothek zu Hannover. Miscell. Berolin. 1710.

1718. Remarques de Mr. Leibnitz sur les horloges. Verbesserungen an Pendeluhren. Journ. de Trevoux 1718.

J. O. FLECKENSTEIN

Le problème des quatre langues en Suisse

Avertissement de la rédaction

L'information suivante due à la plume d'un juriste s'occupe avant tout d'une question de droit. Sauf sur ce point, elle peut être cependant envisagée comme offrant une contribution à l'anthropologie actuelle puisqu'elle rend compte de quelle manière s'est réalisée dans un seul et même pays l'harmonieuse coexistence de groupes ethniques et linguistiques différents. C'est pourquoi la rédaction s'est sentie autorisée à publier ici l'article de M. H. Pfister, elle s'en fait même un devoir, vu la haute actualité du problème qu'il traite.

*

Comme après la première guerre mondiale, la reconstruction de l'Europe va poser le problème des minorités. Lorsque nous considérons ce problème, notre attention se porte spécialement sur les groupes qui constituent des minorités par la langue, car la langue tient de près à la civilisation. En Suisse, on a toujours parlé quatre langues. Il n'est donc pas sans intérêt d'examiner aujourd'hui quelles sont les règles légales qui assurent la coexistence pacifique de ces langues dans un si petit pays.

La Suisse est un Etat fédératif, qui se compose de 22 Etats membres (cantons). Les régions où l'on parle chacune des quatre langues sont d'étendue très diverse. 74% de la population parle allemand, 21% français, 4% italien et seulement 1% rhéto-romanche. Les frontières des langues ne se confondent pas avec celles des cantons. Ily a trois cantons bilingues; il y en a même un qui a trois langues.

Examinons tout d'abord la question sur le plan fédéral. La Constitution fédérale prescrit à son art. 116:

«L'allemand, le français, l'italien et le romanche sont les langues nationales de la Suisse. Son déclarés langues officielles de la Confédération: l'allemand, le français et l'italien.»

La première partie de cette disposition n'a guère de portée qu'idéale. Du point de vue pratique, c'est surtout la seconde partie qui importe. Elle confère à tout citoyen suisse, ainsi qu'à toute autorité cantonale le droit de faire usage de l'une des trois langues officielles dans ses rapports avec les autorités fédérales, lesquelles sont tenues de répondre dans la même langue. Dans les affaires fédérales, les trois langues officielles sont en principe mises sur le même pied. Quelques brefs exemples tirés de la législation et de la jurisprudence montreront les conséquences pratiques de ce principe.

Dans les délibérations des autorités législatives fédérales, chaque député peut se servir de la langue officielle qu'il parle le plus couramment. Lorsqu'il s'agit de lois importantes, les projets déjà sont élaborés au moins en allemand et en français, ce qui oblige à soigner la rédaction et profite aussi au fond. Pour les autres lois et arrêtés, on établit tout d'abord le texte allemand, puis ont le traduit en français et en italien. Le vote de l'Assemblée fédérale porte sur les trois textes; chacun d'eux vaut comme texte original; aucun n'est considéré comme une simple traduction. Lorsqu'ils s'écartent les uns des autres par le sens, ce qui peut arriver malgré le soin mis à la rédaction, aucun d'entre eux ne l'emporte en principe; ce sont les règles générales de l'interprétation qui permettent de déterminer lequel présente le sens préférable et correspond à la volonté du législateur. Ce système ne présente pas d'inconvénients majeurs; il n'aboutit pas à l'insécurité juridique; au contraire, il favorise une jurisprudence à larges vues, qui n'adhère pas à la lettre de la loi.

Des représentants des trois langues officielles siègent au Tribunal fédéral, la plus haute autorité judiciaire de la Suisse, et au Conseil fédéral, qui forme le gouvernement de l'Etat fédéral. La représentation est à peu près proportionnelle au nombre des habitants qui parlent ces langues; il y a plutôt une certaine inégalité en faveur des minorités. Le Tribunal fédéral, composé de 26 membres, se divise en plusieurs chambres, où chacune des trois langues officielles est représentée autant que possible. Chaque juge opine et donne son vote dans sa langue maternelle; seuls les juges qui viennent des régions où l'on parle italien font exception: Ils ont coutume de parler français par égard pour les plaideurs qui souvent n'entendent qu'imparfaitement l'italien. Les parties et leurs avocats peuvent, dans leurs rapports avec le Tribunal fédéral, se servir de l'une des trois langues officielles à leur gré. Le Tribunal fédéral rédige ses arrêts dans la langue de la décision attaquée. Pour les litiges dont le Tribunal connaît en instance unique, l'arrêt est rédigé dans la langue des parties.

Telle est la portée pratique de l'art. 116 de la Constitution fédérale. Cette disposition ne s'applique, comme il a été dit plus haut, qu'aux affaires fédérales. C'est le droit cantonal qui détermine la langue dont le citoyen doit se servir dans ses rapports avec l'autorité cantonale et aussi la langue que l'on parle à l'école. La Confédération n'a le pouvoir d'intervenir que lorsque le canton porte atteinte à des droits garantis à tous les citoyens suisses sur tout le territoire de la Confédération, droits qui découlent par exemple des principes constitutionnels: ainsi l'égalité devant la loi (art. 4 de la Constitution fédérale) et la liberté du commerce et de l'industrie (art. 31 de la Constitution fédérale).

Dans les cantons où l'on ne parle qu'une langue, cette langue est évidemment la langue d'Etat. Dans les autres cantons, en revanche, les constitutions cantonales garantissent expressément l'égalité des langues, d'une manière analogue à la Constitution fédérale. Dans ces cantons, les lois et arrêtés sont publiés dans les diverses langues cantonales; cependant, à la différence de ce qui est admis en matière fédérale, un seul des textes vaut comme original, les autres n'en sont que des traductions officielles. En tout cas, si les cantons possèdent des dispositions légales touchant la langue, elles ne font que déterminer la langue officielle et la langue employée à l'école; dans les relations privées, dans les affaires en particulier, chacun peut, en Suisse, se servir de n'importe quelle langue. Il est extrêmement rare que les actes des autorités cantonales relatifs à l'emploi des langues donnent lieu à des litiges. Nous ne pouvons malheureusement rendre compte des cas que le Tribunal fédéral a jugés.

Si l'on recherche pourquoi l'usage des langues en Suisse ne donne pas lieu à des conflits, on s'aperçoit que ce n'est pas la réglementation légale qui est décisive — réglementation du reste fort peu développée — mais bien le respect inné du Suisse pour la personne et les particularités d'autrui. Ce respect seul, qui constitue l'un des fondements de la démocratie helvétique, a préservé jusqu'ici le pays des luttes pour la langue. Mais si la tolérance indispensable faisait défaut, aucune réglementation, si ingénieuse fût-elle, ne pourrait assurer, dans le cadre de l'Etat, la cohésion de minorités qui diffèrent par la langue.

Bibliographie

H. Weilenmann, Die vielsprachige Schweiz, Bâle-Leipzig, 1925. — F. Fleiner, Schweizerisches Bundesstaatsrecht, pp. 25—35, Tübingen 1923. *Id.*, Le droit des minorités en Suisse, Mélanges Hauriou, p. 285, Paris 1929. — W. Burckhardt, Kommentar zur Bundesverfassung, 3me éd., pp. 804—806, Berne 1931. — E. Thilo, Note sur l'égalité et sur l'usage des langues nationales en Suisse, p. 256, (1941) Journal des Tribunaux, Lausanne.

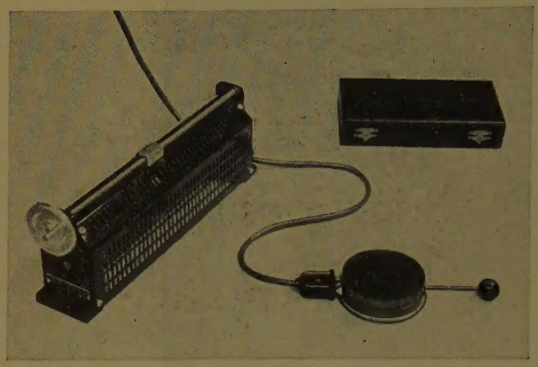
H. Pfister

DDT Geigy DDT

Kristalle der Wirksubstanz der DDT-GEIGY-Insektizide

NEOCID GESAROL TRIX

J. R. GEIGY A.G. BASEL



Elektrische Schmelzpunkt-Bestimmungsgeräte

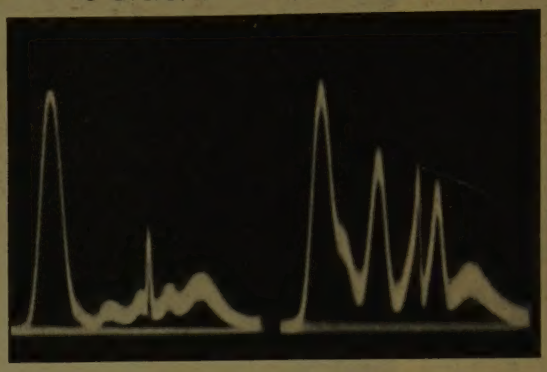
Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Freiestraße 12 Telephon 2 45 97

Elektrophorese-Apparaturen

A α_1 α_2 $\beta_1\beta_2\varphi$ γ A α_1 $\alpha_2\beta_1\beta_2\varphi$ γ



normales und *pathologisches* humanes *Plasma*

Bilder der «descending Boundaries» nach Philpot-Svensson, mit Basisreduktion.
Die Herstellung solcher Aufnahmen ist routinemäßig möglich mit jeder Elektrophorese-Apparatur «*Fokal*».

Autorisierter Hersteller:

STRÜBIN & Co.

Gerbergasse 25 - Basel (Schweiz)

METHURAL -Tabletten

- Hohe polyvalente Wirksamkeit
- Große Verwendungs- und Dosierungsbreite
- Absolute Unschädlichkeit
- Farblosigkeit und Metallfreiheit
- Angenehmer Geschmack
- Für Kinder und Erwachsene verwendbar

INDIKATIONEN:

Gegen aerogene und Tröpfchen-Infektion, speziell bei Epidemien (Diphtherie, Scharlach, Grippe). Bei bestehender oder beginnender Angina, Erkältungen, Schluckbeschwerden, Husten, etc.

CILAG

SCHAFFHAUSEN

DOSIS:

Für Kinder und Erwachsene: Alle Stunden eine Tablette langsam im Mund zergehen lassen. Bei erhöhter Infektionsgefahr und therapeutisch alle ½ Stunde eine Tablette.

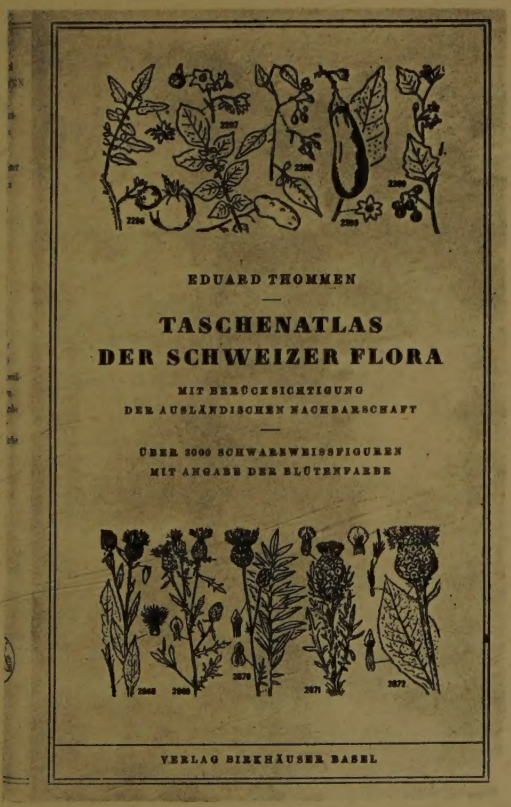
Packung à 36 Lutschtabletten Fr. 2.08 dét.
Kl.-Packung à 1000 Lutschtabletten Fr. 42.50 pro med.

Analysenwaagen
Präzisionswaagen
Gewichtsätze

wieder ab Lager lieferbar

CARL BITTMANN
BASEL

Telephon (061) 2 22 38 Petersgraben 33



EDUARD THOMMEN

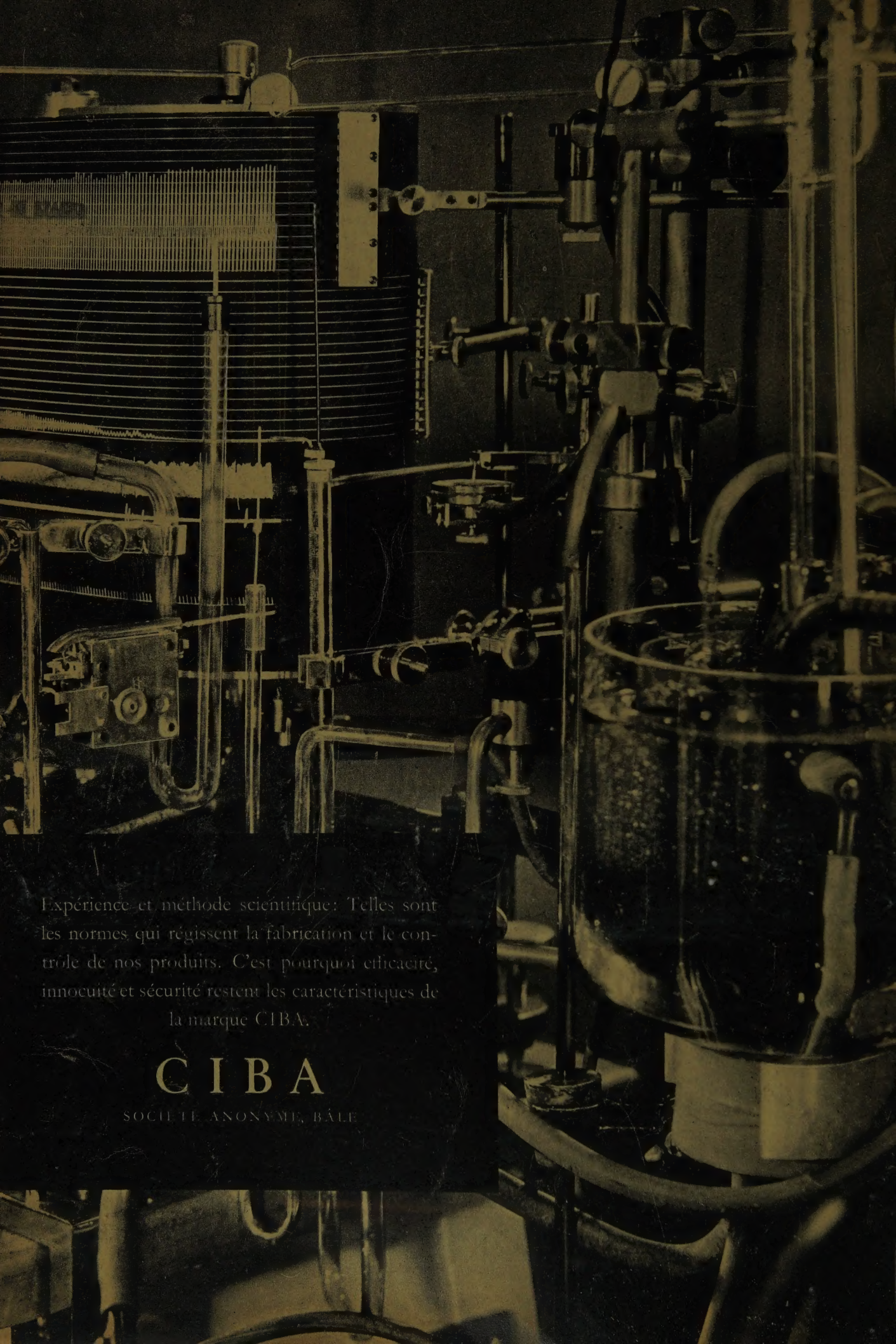
TASCHENATLAS
DER SCHWEIZER FLORA

Mit Berücksichtigung der ausländischen Nachbarschaft
Über 3000 Schwarzweißfiguren mit Angabe der Blütenfarbe

Dieser neue Taschenatlas, ein handliches Bändchen in bequemstem Format, wird allen denen ein wertvolles Hilfsmittel sein, die sich von Berufs wegen, im Schulbetrieb oder aus Liebhaberei mit der reichen Flora der Schweiz und ihrer Nachbargebiete befassen. Er bildet die illustrative Ergänzung zu den im Gebrauch befindlichen Bestimmungsbüchern, deren Benutzung er erheblich erleichtert. Durch Vereinfachung der Darstellung, die mit bescheidenem Aufwand auskommt und dennoch klar bleibt, ist es dem Verfasser gelungen, auf 240 Seiten mehr als 3000 Arten und Formen unterzubringen, ein Anschauungsmaterial, wie es in dieser Vollständigkeit auf so knappem Raum noch nirgends zusammengetragen worden ist. Angaben über die Blütenfarbe ermöglichen es dem Benützer, die Schwarzweißfiguren gegebenenfalls selber zu kolorieren.

XVI + 294 Seiten. Format 18,7 × 11,5 cm. Gewicht 300 g.
Schmiegsam in Ganzleinen gebunden Fr. 12.50.
Zu beziehen durch die Buchhandlungen.

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL



Expérience et méthode scientifique: Telles sont les normes qui régissent la fabrication et le contrôle de nos produits. C'est pourquoi efficacité, innocuité et sécurité restent les caractéristiques de la marque CIBA.

CIBA

SOCIÉTÉ ANONYME, BÂLE